

Année 2018/2019

N°

## Thèse

Pour le

### **DOCTORAT EN MEDECINE**

Diplôme d'État

par

**Shri Devi Patricia BALRAM**

Née le 25 avril 1989 à Cayenne (GUYANE)

---

### TITRE

## **ETAT DES LIEUX DE LA SEDATION-ANALGESIE CHEZ LE PATIENT CEREBROLESE DANS LES UNITES DE REANIMATION EN FRANCE**

---

Présentée et soutenue publiquement le **18 janvier 2019** devant un jury  
composé de :

Président du Jury :

**Professeur Marc LAFFON, Anesthésie-Réanimation, Faculté de Médecine- Tours**

Membres du Jury :

**Professeur Francis REMERAND, Anesthésie-Réanimation, Faculté de Médecine- Tours**

**Professeur Christophe DESTRIEUX, Neurochirurgie, Faculté de Médecine-Tours**

**Directeur de thèse : Docteur Simon POIGNANT, Anesthésie-réanimation, CCA, Faculté de  
Médecine- CHU Tours**

UNIVERSITE DE TOURS  
**FACULTE DE MEDECINE DE TOURS****DOYEN**

Pr Patrice DIOT

**VICE-DOYEN**

Pr Henri MARRET

**ASSESEURS**Pr Denis ANGOULVANT, *Pédagogie*Pr Mathias BUCHLER, *Relations internationales*Pr Hubert LARDY, *Moyens – relations avec l'Université*Pr Anne-Marie LEHR-DRYLEWICZ, *Médecine générale*Pr François MAILLOT, *Formation Médicale Continue*Pr Patrick VOURC'H, *Recherche***RESPONSABLE ADMINISTRATIVE**

Mme Fanny BOBLETER

\*\*\*\*\*

**DOYENS HONORAIRES**

Pr Emile ARON (†) – 1962-1966

*Directeur de l'Ecole de Médecine - 1947-1962*

Pr Georges DESBUQUOIS (†) – 1966-1972

Pr André GOUAZE – 1972-1994

Pr Jean-Claude ROLLAND – 1994-2004

Pr Dominique PERROTIN – 2004-2014

**PROFESSEURS EMERITES**

Pr Daniel ALISON

Pr Philippe ARBEILLE

Pr Catherine BARTHELEMY

Pr Christian BONNARD

Pr Philippe BOUGNOUX

Pr Alain CHANTEPIE

Pr Pierre COSNAY

Pr Etienne DANQUECHIN-DORVAL

Pr Loïc DE LA LANDE DE CALAN

Pr Alain GOUDEAU

Pr Noël HUTEN

Pr Olivier LE FLOCH

Pr Yvon LEBRANCHU

Pr Elisabeth LECA

Pr Anne-Marie LEHR-DRYLEWICZ

Pr Gérard LORETTE

Pr Roland QUENTIN

Pr Alain ROBIER

Pr Elie SALIBA

**PROFESSEURS HONORAIRES**

P. ANTHONIOZ – A. AUDURIER – A. AUTRET – P. BAGROS – P. BARDOS – J.L. BAULIEU – C. BERGER – JC. BESNARD – P. BEUTTER – P. BONNET – M. BROCHIER – P. BURDIN – L. CASTELLANI – B. CHARBONNIER – P. CHOUTET – T. CONSTANS – C. COUET – J.P. FAUCHIER – F. FETISSOF – J. FUSCIARDI – P. GAILLARD – G. GINIES – A. GOUAZE – J.L. GUILMOT – M. JAN – J.P. LAMAGNERE – F. LAMISSE – Y. LANSON – J. LAUGIER – P. LECOMTE – E. LEMARIE – G. LEROY – Y. LHUINTE – M. MARCHAND – C. MAURAGE – C. MERCIER – J. MOLINE – C. MORAINÉ – J.P. MUH – J. MURAT – H. NIVET – L. POURCELOT – P. RAYNAUD – D. RICHARD-LENOBLE – J.C. ROLLAND – D. ROYERE – A. SAINDELLE – J.J. SANTINI – D. SAUVAGE – D. SIRINELLI – B. TOUMIEUX – J. WEILL

## PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

ANDRES Christian.....	Biochimie et biologie moléculaire
ANGOULVANT Denis .....	Cardiologie
AUPART Michel.....	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BABUTY Dominique .....	Cardiologie
BALLON Nicolas .....	Psychiatrie ; addictologie
BARILLOT Isabelle .....	Cancérologie ; radiothérapie
BARON Christophe .....	Immunologie
BEJAN-ANGOULVANT Théodora .....	Pharmacologie clinique
BERNARD Anne .....	Cardiologie
BERNARD Louis .....	Maladies infectieuses et maladies tropicales
BLANCHARD-LAUMONNIER Emmanuelle .....	Biologie cellulaire
BLASCO Hélène.....	Biochimie et biologie moléculaire
BODY Gilles .....	Gynécologie et obstétrique
BONNET-BRILHAULT Frédérique .....	Physiologie
BRILHAULT Jean.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BRUNEREAU Laurent.....	Radiologie et imagerie médicale
BRUYERE Franck.....	Urologie
BUCHLER Matthias.....	Néphrologie
CALAIS Gilles.....	Cancérologie, radiothérapie
CAMUS Vincent.....	Psychiatrie d'adultes
CHANDENIER Jacques.....	Parasitologie, mycologie
COLOMBAT Philippe.....	Hématologie, transfusion
CORCIA Philippe.....	Neurologie
COTTIER Jean-Philippe .....	Radiologie et imagerie médicale
DE TOFFOL Bertrand .....	Neurologie
DEQUIN Pierre-François.....	Thérapeutique
DESOUBEAUX Guillaume.....	Parasitologie et mycologie
DESTRIEUX Christophe .....	Anatomie
DIOT Patrice.....	Pneumologie
DU BOUEXIC DE PINIEUX Gonzague .....	Anatomie & cytologie pathologiques
DUCLUZEAU Pierre-Henri .....	Endocrinologie, diabétologie, et nutrition
DUMONT Pascal .....	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
EL HAGE Wissam.....	Psychiatrie adultes
EHRMANN Stephan .....	Réanimation
FAUCHIER Laurent.....	Cardiologie
FAVARD Luc.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
FOUGERE Bertrand .....	Gériatrie
FOUQUET Bernard.....	Médecine physique et de réadaptation
FRANCOIS Patrick.....	Neurochirurgie
FROMONT-HANKARD Gaëlle .....	Anatomie & cytologie pathologiques
GAUDY-GRAFFIN Catherine.....	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
GOGA Dominique.....	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
GOUPILLE Philippe .....	Rhumatologie
GRUEL Yves.....	Hématologie, transfusion
GUERIF Fabrice.....	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
GUYETANT Serge .....	Anatomie et cytologie pathologiques
GYAN Emmanuel.....	Hématologie, transfusion
HAILLOT Olivier.....	Urologie
HALIMI Jean-Michel.....	Thérapeutique
HANKARD Régis.....	Pédiatrie
HERAULT Olivier .....	Hématologie, transfusion
HERBRETEAU Denis .....	Radiologie et imagerie médicale
HOURIOUX Christophe.....	Biologie cellulaire
LABARTHE François .....	Pédiatrie
LAFFON Marc .....	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale, médecine d'urgence
LARDY Hubert.....	Chirurgie infantile
LARIBI Saïd.....	Médecine d'urgence
LARTIGUE Marie-Frédérique .....	Bactériologie-virologie
LAURE Boris.....	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
LECOMTE Thierry.....	Gastroentérologie, hépatologie
LESCANNE Emmanuel.....	Oto-rhino-laryngologie
LINASSIER Claude .....	Cancérologie, radiothérapie
MACHET Laurent .....	Dermato-vénérologie
MAILLOT François .....	Médecine interne
MARCHAND-ADAM Sylvain .....	Pneumologie

MARRET Henri .....	Gynécologie-obstétrique
MARUANI Annabel .....	Dermatologie-vénéréologie
MEREGHETTI Laurent .....	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
MORINIERE Sylvain.....	Oto-rhino-laryngologie
MOUSSATA Driffa .....	Gastro-entérologie
MULLEMAN Denis.....	Rhumatologie
ODENT Thierry.....	Chirurgie infantile
OUAISSI Mehdi .....	Chirurgie digestive
OULDAMER Lobna.....	Gynécologie-obstétrique
PAGES Jean-Christophe .....	Biochimie et biologie moléculaire
PAINTAUD Gilles .....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
PATAT Frédéric .....	Biophysique et médecine nucléaire
PERROTIN Dominique .....	Réanimation médicale, médecine d'urgence
PERROTIN Franck .....	Gynécologie-obstétrique
PISELLA Pierre-Jean.....	Ophthalmologie
PLANTIER Laurent.....	Physiologie
REMERAND Francis.....	Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence
ROINGEARD Philippe.....	Biologie cellulaire
ROSSET Philippe .....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
RUSCH Emmanuel.....	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
SAINT-MARTIN Pauline.....	Médecine légale et droit de la santé
SALAME Ephrem.....	Chirurgie digestive
SAMIMI Mahtab .....	Dermatologie-vénéréologie
SANTIAGO-RIBEIRO Maria .....	Biophysique et médecine nucléaire
THOMAS-CASTELNAU Pierre .....	Pédiatrie
TOUTAIN Annick.....	Génétique
VAILLANT Loïc.....	Dermato-vénéréologie
VELUT Stéphane.....	Anatomie
VOURC'H Patrick.....	Biochimie et biologie moléculaire
WATIER Hervé .....	Immunologie

## **PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE**

---

LEBEAU Jean-Pierre

## **PROFESSEURS ASSOCIES**

---

MALLET Donatien.....Soins palliatifs  
POTIER Alain.....Médecine Générale  
ROBERT Jean.....Médecine Générale

## **MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS**

---

BAKHOS David.....Physiologie  
BARBIER Louise.....Chirurgie digestive  
BERHOUEZ Julien.....Chirurgie orthopédique et traumatologique  
BERTRAND Philippe.....Biostat., informatique médical et technologies de communication  
BRUNAUT Paul ..... Psychiatrie d'adultes, addictologie || CAILLE Agnès ..... | Biostat., informatique médical et technologies de communication |
CLEMENTY Nicolas .....	Cardiologie
DOMELIER Anne-Sophie .....	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
DUFOUR Diane .....	Biophysique et médecine nucléaire
FAVRAIS Géraldine .....	Pédiatrie
FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie.....	Anatomie et cytologie pathologiques
GATAULT Philippe.....	Néphrologie
GOUILLEUX Valérie.....	Immunologie
GUILLON Antoine.....	Réanimation
GUILLON-GRAMMATICO Leslie.....	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
HOARAU Cyrille .....	Immunologie
IVANES Fabrice .....	Physiologie
LE GUELLEC Chantal.....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
MACHET Marie-Christine .....	Anatomie et cytologie pathologiques
MOREL Baptiste.....	Radiologie pédiatrique
PIVER Éric.....	Biochimie et biologie moléculaire

REROLLE Camille.....Médecine légale  
 ROUMY Jérôme .....Biophysique et médecine nucléaire  
 SAUTENET Bénédicte .....Néphrologie  
 TERNANT David.....Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique  
 ZEMMOURA Ilyess .....Neurochirurgie

## **MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES**

---

AGUILLON-HERNANDEZ Nadia.....Neurosciences  
 BOREL Stéphanie.....Orthophonie  
 DIBAO-DINA Clarisse .....Médecine Générale  
 MONJAUZE Cécile .....Sciences du langage - orthophonie  
 PATIENT Romuald.....Biologie cellulaire  
 RENOUX-JACQUET Cécile .....Médecine Générale

## **MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES**

---

RUIZ Christophe.....Médecine Générale  
 SAMKO Boris.....Médecine Générale

## **CHERCHEURS INSERM - CNRS - INRA**

---

BOUAKAZ Ayache .....Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253  
 CHALON Sylvie .....Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253  
 COURTY Yves .....Chargé de Recherche CNRS – UMR INSERM 1100  
 DE ROCQUIGNY Hugues .....Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1259  
 ESCOFFRE Jean-Michel.....Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253  
 GILOT Philippe.....Chargé de Recherche INRA – UMR INRA 1282  
 GOUILLEUX Fabrice .....Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 7001  
 GOMOT Marie.....Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253  
 HEUZE-VOURCH Nathalie.....Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100  
 KORKMAZ Brice.....Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100  
 LAUMONNIER Frédéric .....Chargé de Recherche INSERM - UMR INSERM 1253  
 LE PAPE Alain.....Directeur de Recherche CNRS – UMR INSERM 1100  
 MAZURIER Frédéric.....Directeur de Recherche INSERM – UMR CNRS 7001  
 MEUNIER Jean-Christophe .....Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1259  
 PAGET Christophe .....Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100  
 RAOUL William .....Chargé de Recherche INSERM – UMR CNRS 7001  
 SI TAHAR Mustapha.....Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100  
 WARDAK Claire.....Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253

## **CHARGES D'ENSEIGNEMENT**

---

### ***Pour l'Ecole d'Orthophonie***

DELORE Claire .....Orthophoniste  
 GOUIN Jean-Marie.....Praticien Hospitalier  
 PERRIER Danièle .....Orthophoniste

### ***Pour l'Ecole d'Orthoptie***

LALA Emmanuelle.....Praticien Hospitalier  
 MAJZOUB Samuel.....Praticien Hospitalier

### ***Pour l'Ethique Médicale***

BIRMELE Béatrice.....Praticien Hospitalier

# **REMERCIEMENTS**

## **Mes remerciements vont :**

- A Monsieur le Professeur Marc LAFFON, pour m’avoir fait l’honneur de présider le jury de cette thèse. Merci Monsieur pour votre disponibilité.
- A Monsieur le Professeur Francis REMERAND pour avoir eu la gentillesse d’accepter d’intégrer le jury de thèse ainsi que son accompagnement tout au long de l’internat.
- A Monsieur le Professeur DESTRIEUX, pour avoir eu l’amabilité d’accepter d’intégrer le jury de thèse et de juger ce travail.
- A Monsieur le Docteur Simon POIGNANT pour sa gentillesse, sa disponibilité et de m’avoir fait confiance en me permettant de participer à ce projet dès mon quatrième semestre. Merci de m’avoir guidé tout au long de ces dernières années et de m’avoir appris tant sur la réanimation et les relations humaines. Je te suis reconnaissante.
- A Monsieur le Docteur Djilali ELAROUSSI pour ce témoignage d’humanité visible à travers tes soins. Tu es un exemple pour moi, tout simplement.
- A Monsieur le Docteur Michel HIRA pour son accueil en premier semestre dans son service de réanimation. Il s’agissait alors de la découverte de cette discipline.
- A Monsieur le Docteur Mathias RETORET pour ton soutien et nos discussions « zen ».
- A tous mes maîtres de stage rencontrés et qui ont apporté une pierre à l’édifice: Amélie L. ; Anne L. ; Guy P. ; Michel P. ; Claude C. ; Anne B. ; Pascaline P ; Agnès P. ; Benjamin C. ; Bénédicte L. ; Xavier B. ; Christian M. ; Eric F. (Sonia) ; Luc B. ; Wajih ; Mickaël P. ; Jean-louis V. ; Ghada T. ; François R. ; Jean-Christophe M. ; Lucie. ; Vincent K. ; Fabien E. ; Anne-Charlottre T ; Martine F. ; Mathilde B. ; Ekaterina ; Stéphanie T. , Quentin B. et tous les autres : MERCI !

- Merci aux équipes paramédicales de TOURS, ORLEANS et CHATEAURoux pour leur accueil, l'aide dans ma formation et les bons moments partagés. Un petit clin d'œil à Françoise, José, Christelle, Nico, Jérémy, Marie-Claire, Marie et tant d'autres.
- A mes parents, qui ont su me montrer que malgré les moments difficiles que nous avons traversé au cours de ces dernières années et la distance, que rien n'est impossible. You taught me to be a hard worker and to always be kind. You are my models Pa and Ma ; Meh proud to be ayo daughter.
- A Alexandre *I*, merci d'avoir été là dans les bons mais surtout les mauvais moments. Merci de m'avoir aidé à accomplir tant de choses depuis ce fameux jour pluvieux. Les mots me manquent pour décrire le bonheur d'être à vos côtés.
- A mes sœurette Amanda et Sabrina, pour avoir rythmé ma vie, depuis toute petite : de nos bêtises mais aussi de nos moments de tendresses ! « Girls power ! »
- A mes 2 Ex-MENCE préférées, pour m'avoir « intégrée à votre famille », et m'avoir soutenue dans la vie et dans mes moments de solitude. Lady *de G.*, et Jenny : merci pour notre complicité : « Trio de choc ! »
- A Angelm pour ta gentillesse et ta disponibilité. Merci pour nos soirées « Just dance » de l'externat et ton aide.
- A mes amis, Lateefat, Rivana, Fanny, J.M. et les compagnons de Nantes, de la Guyane et des Antilles.
- A toute ma promotion « Ciseau » : Manue et son portable, Lauren la sportive, Jojo, Paquito despacito, PF, Julien, Margaux, Axelle, Isaure, Charlotte et ses chaussettes <3
- A mes co-internes : Laura et sa culture de la gastronomie <3, Zahida et ses histoires improbables, Thomas et sa simplicité, Martin G, Vijay, Antoine, Pierre, Wajma la persévérante, Anne, Sabrina, Benoit, Valentin, Martin C, Elric, Theo, Laurent, Axelle M., Karole, Jean et tous les internes !
- Aux nouveaux chefs : Titi, Juju, Louis- Marie, Mathieu, Marion.

# **LISTE D'ABREVIATION**

ABI: Acute Brain Injury

ACSOS : Agressions Cérébrales Secondaires d'Origine Systémique

ANARLF : Association des Neuro-Anesthésistes-Réanimateurs de Langues Françaises

ATICE : Adaptation to the intensive care environment

BIS: Index bispectral

BPS: Behavioral Pain Scale

CCPOT: Critical Care Pain Observation Tool

CNIL: Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés

EEG: Electroencéphalogramme

FLACC score : Face Legs Activity Cry Consolability

HTIC : HyperTension IntraCrânienne

ICU : Intensive Care Units

IGS II: Indice de Gravité Simplifié II

NIRS: Near InfraRed Spectroscopy

PAVM : pneumopathie associée à la ventilation mécanique

RASS : Richmond Agitation Sedation Scale

Score SOFA : Sepsis-related Organ Failure Assessment

SEDA-BIP-ICU: SEDation/Analgesia of Brain Injury Patient in neuro-ICU



# **RESUME**

**Introduction:** La sédation analgésie occupe une place essentielle dans la prise en charge des patients en réanimation, néanmoins, il existe des effets indésirables majeurs (delirium, délais de réveil et d'extubation prolongés) qui entraînent, actuellement, une limitation de ces thérapeutiques avec le concept de « sédation minimale ». La sédation-analgésie est la première étape de la prise en charge thérapeutique chez le patient cérébrolésé, dans le but de diminuer l'hypertension intracrânienne. Cependant il n'existe pas de recommandations formelles et sa gestion pratique reste méconnue.

**Objectifs:** Décrire la pratique quotidienne des patients cérébrolésés et évaluer la valeur clinique des outils d'évaluation de la sédation-analgésie dans les unités de neuro-réanimation.

**Méthodes:** SEDA-BIP-ICU est une étude prospective, nationale, réalisée sur un jour. Un premier questionnaire a permis le recueil des caractéristiques des unités de réanimation. Par la suite, pour chaque patient avec atteinte neurologique sévère, le management et l'utilisation des thérapeutiques selon les scores d'évaluation de sédation-analgésie ainsi que le monitoring cérébral ont été répertoriés. De plus, les données démographiques ont été relevés.

**Résultats:** 246 patients ont été colligés le 28 mars 2018 dans 30 réanimations en France. 70% des réanimations avaient un protocole local de sédation-analgésie. 74 patients (30%) avaient une sédation. Les scores « RASS » et de Ramsey étaient employés respectivement chez 80% et 11% des patients. Le score « BPS » évaluait majoritairement la douleur (92%). Les principaux médicaments de la sédation-analgésie étaient le midazolam (58,1%), le propofol (40,5%) et le sufentanil (67,5%). Les patients sédatisés avec une échelle d'évaluation recevaient significativement moins de midazolam [2,8 µg/kg/min (2,0-4,1) vs 3,7 µg/kg/min (2,3-5,6); p=0,046] et moins de sufentanil [3,8 µg/kg/min (2,2-5,6) vs 5,4 µg/kg/min (3,7-10,2) p=0,037] comparé à ceux sans échelle d'évaluation. Les patients, avec hypertension intracrânienne et échelle d'évaluation de sédation recevaient également moins de midazolam [3,1 µg/kg/min [1,9-4,0] vs 3,8 µg/kg/min (2,3-5,6) ; (p=0,04)]

**Conclusion :** Les échelles de sédation et d'analgésie pourraient permettre de diminuer significativement les doses de midazolam et sufentanil chez le patient cérébrolésé grave. Ceci est aussi valable pour le midazolam chez le patient avec HTIC.

**Mots clé :** Sédation-analgésie- Réanimation- Cérébrolésé grave- pratique

# **ABSTRACT**

**Introduction:** Although analgo-sedation occupies a main role in the specific therapeutic arsenal, it's constantly evolving. Indeed, nowadays, sedation limitation is preconized to reduce side effects. Concerning patients with severe acute brain injury (ABI), analgo-sedation remains the foundation of the treatment but there are no formal recommendations concerning this population and the practical management of sedation-analgesia is unknown.

**Aims:** To describe, in a large multicenter observational study, the current daily practice of analgo-sedation in acute brain injury patients and to evaluate the clinical value of sedation assessment tools in intensive care unit (ICU) for ABI.

**Methods:** The SEDA-BIP-ICU study was a prospective, national, one day prevalence study performed on 28th march 2018 in France. For each patient with severe ABI localized in ICU, the use and management according to scores of sedation-analgesia, therapies and brain monitoring were recorded. Patients' background and their organ failures were also documented.

**Results:** A total of 246 patients with acute brain injury were screened the D-day in 30 ICU in France. 70% of ICU had a local protocol for sedation-analgesia. Of this population, 74 patients (30%) had a sedation. The RASS (80%) and Ramsey scales (11%) were mostly used. BPS was majorly reported (92%). Sedatives drugs were principally midazolam (58,1%) and propofol (40,5%). Concerning opioids drugs, sufentanil was administered in 67,5%. Nevertheless, sedated patients with sedation scale received significantly less of midazolam 2,8 µg/kg/min (2,0-4,1) versus 3,7 µg/kg/min (2,3-5,6); p=0,046. Sedated patients with analgesia scale received significantly less sufentanil 3,8 µg/kg/min (2,2-5,6) versus 5,4 µg/kg/min (3,7-10,2). Patients with intracranial hypertension and sedation scale also had lower dose of midazolam. [3,1 µg/kg/min [1,9-4,0] (p=0,04)] compare to the group without sedation scale. [3,8µg/kg/min (2,3-5,6)]

**Conclusion:** This study highlights the interest of using sedation and analgesia scores to manage analgo-sedative drugs. Indeed, this is the first study that shows that theses scores target lower drugs dose administration of midazolam and sufentanil for patients with ABI. Sedated patients with intracranial hypertension also received less dose of midazolam.

**Keywords:** Acute brain injury, sedation, analgesia, evaluation score

## **SERMENT D'HIPPOCRATE**

**En présence des Maîtres de cette Faculté,  
de mes chers condisciples,  
et selon la tradition d'Hippocrate,  
je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et  
de la probité dans l'exercice de la Médecine.**

**Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent,  
et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.**

**Admis dans l'intérieur des maisons,  
mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe,  
ma langue taira les secrets qui me seront confiés et  
mon état ne servira pas à corrompre  
les mœurs ni à favoriser le crime.**

**Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres,  
je rendrai à leurs enfants l'instruction  
que j'ai reçue de leurs pères.**

**Que les hommes m'accordent leur estime  
si je suis fidèle à mes promesses.  
Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères  
si j'y manque.**

# **TABLE DES MATIERES**

❖ ETAT DES CONNAISSANCES.....	13
I. La sédation-analgésie.....	13
II. Problématique du patient cérébrolésé.....	16
❖ PRESENTATION DE L'ETUDE.....	18
I. Objectifs et type de l'étude.....	18
II. Patients et méthode .....	18
III. Résultats.....	19
IV. Article.....	24
❖ DISCUSSION.....	39
I. Apports de l'étude.....	39
II. Limites de l'étude.....	41
❖ CONCLUSION.....	43
❖ ANNEXES.....	44
❖ REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	53

# **ETAT DES CONNAISSANCES**

## **I. La sédation-analgésie**

Dans l'ensemble des services de réanimation et de soins intensifs, la gestion de la sédation-analgésie des patients est une problématique majeure et quotidienne pour tous les praticiens.

La sédation en réanimation regroupe l'ensemble des moyens pharmacologiques ou non mis en œuvre pour assurer le confort et la sécurité de la prise en charge du patient, dans un milieu source d'agressions physique et/ou psychologique. Quoi qu'il en soit, l'indication d'une sédation-analgésie dépend du contexte et doit être adaptée à chaque patient, mais reste toujours centrée sur son confort et la balance bénéfice-risque <sup>1</sup>.

Elle comporte deux principaux axes, l'hypnose et l'analgésie, qui ont pour but :

- D'améliorer le confort du patient en luttant contre la douleur, l'anxiété et le manque de sommeil
- D'assurer la sécurité du patient agité, ainsi que celle du personnel
- De faciliter les soins et en garantir l'efficacité
- D'optimiser les bénéfices de la ventilation mécanique en permettant l'adaptation au respirateur
- De faciliter les actes à visée diagnostique et thérapeutique de courte durée.

Les pratiques actuelles sont basées sur des associations de différentes classes pharmacologiques. Néanmoins, ces traitements ne sont pas dépourvus d'effets indésirables. La plupart des médicaments utilisés sont responsables d'une dépression respiratoire et d'effets hémodynamiques et cardio-vasculaires majeurs. Parmi les conséquences liées à l'usage de ces drogues, il a été noté une augmentation de l'incidence des pneumopathies associées à la ventilation mécanique (PAVM) ainsi que des déliriums dans les unités de soins intensifs. Cela entraîne un allongement de la durée de ventilation mécanique, de la durée du séjour avec, pour corolaire, un surcoût hospitalier et une augmentation de la mortalité hospitalière en réanimation<sup>2</sup>.

Pour diminuer la posologie des médicaments utilisés pour la sédation-analgésie et ainsi limiter les effets secondaires, la conférence de consensus de 2007<sup>1</sup> recommandait d'adapter la

posologie au niveau de sédation et d'analgésie des patients. Plusieurs échelles de sédation ont été validées :

1. Le RASS (**Annexe 1**) est l'échelle qui a été validée chez le plus grand nombre de patients (> 500 patients) comparée aux autres échelles. C'est la seule échelle à avoir été validée à la fois chez des patients sédatisés et non sédatisés, intubés et non intubés<sup>3</sup> et la seule à avoir fait l'objet d'un score avec une traduction en langue française validée .

2. L'échelle de Ramsay (**Annexe 2**) est recommandée car il s'agit d'une échelle qui a été validée indirectement en raison de sa large utilisation<sup>3</sup>. En septembre 2007, l'échelle de Ramsay était utilisée en France par 80% des 241 services de réanimation parmi les 360 interrogés par 3 enquêtes déclaratives<sup>4</sup>. L'inconvénient principal de cette échelle réside dans l'absence d'évaluation détaillée de l'activité motrice, contrairement au RASS et à l'ATICE.

3. Le score ATICE « adaptation to the intensive care environment » (**Annexe 3**)<sup>4</sup>.

4. Les techniques de quantification de la profondeur de l'anesthésie ont aussi été testées en réanimation pour évaluer le niveau de sédation : variabilité de la fréquence cardiaque, analyse quantitative de l'EEG (spectre de puissance), potentiels évoqués auditifs, index bispectral (BIS). Aucune de ces méthodes ne peut remplacer les échelles cliniques. Chez les patients curarisés en continu, les outils électro physiologiques, comme le BIS, associés à l'observation des paramètres hémodynamiques pourraient être la solution pour évaluer au mieux la sédation-analgésie<sup>1</sup>.

L'indicateur de douleur le plus fiable et le plus validé est l'opinion du patient lui-même : l'autoévaluation de la douleur doit être favorisée chez un patient vigile et coopérant en réanimation, à l'aide d'une échelle validée et reproductible<sup>1,5</sup>. Son utilisation se heurte à la diminution de la vigilance chez les patients sédatisés, mais peut être utilisée chez les patients facilement réveillables.

Les échelles d'auto-évaluation recommandées en réanimation sont<sup>1,5</sup> :

1. l'échelle visuelle analogique avec le curseur (EVA).
2. l'échelle verbale simple (EVS) en cinq descripteurs.
3. l'échelle numérique [0-10].

Toutefois, la présence de trouble de la conscience, induite par les hypnotiques ou non, rend indispensable l'utilisation d'échelles d'hétéroévaluation (comportementale) de la douleur. Ces échelles sont fondées sur l'observation de l'expression corporelle (mimique, tonus des membres) à l'état de repos et en réponse à un stimulus douloureux (aspiration endotrachéale, mobilisation du patient). Les critères métrologiques de validité, reproductibilité et réactivité ont été démontrés pour deux échelles :

1. l'échelle comportementale de la douleur (Behavioral Pain Scale)<sup>6</sup>. (**Annexe 4**)
2. le Critical Care Pain Observation Tool (CCPOT)<sup>7,8</sup>. (**Annexe 5**)

En 2008, la Société Française d'Anesthésie Réanimation (SFAR) et la Société de Réanimation en Langue Française (SRLF) ont publié une conférence de consensus sur la sédation-analgésie en réanimation<sup>1</sup>. Celle-ci a été complétée en 2013<sup>9</sup> et plus récemment en 2018<sup>10</sup> par des recommandations internationales.

Ces recommandations préconisent :

- un objectif thérapeutique individualisé (en fonction de la pathologie causale et de son évolution)
- le maintien, autant que possible, d'un état d'éveil
- des évaluations régulières des besoins (après toute modification du traitement et lors des soins douloureux notamment) ainsi qu'une adaptation régulière des doses
- un dépistage rapproché des effets indésirables
- une adhésion de l'équipe soignante avec la rédaction de protocoles de sédation-analgésie de service
- l'utilisation de moyens médicamenteux ainsi que le recours aux moyens non médicamenteux (limitation des nuisances sonores, contrôle de l'environnement lumineux et thermique, respect du sommeil physiologique, prise en compte de la sensation de faim/soif) .

Aujourd'hui, les moyens pharmacologiques disponibles pour assurer cette sédation-analgésie sont très nombreux. Les plus utilisés sont <sup>1</sup> :

- La sédation : le midazolam, le propofol, le thiopental, la kétamine, la dexmedetomidine, les halogénés avec une tendance actuelle à limiter l'emploi de midazolam du fait de son

accumulation importante, du risque majoré de délirium en réanimation, d'un état de stress post-traumatique, de dépression et de troubles cognitifs<sup>10,11</sup>.

- L'analgésie : les médicaments habituellement utilisés sont : le sufentanil, le rémifentanil ou le fentanyl. Ces morphiniques peuvent être dans le cadre d'une analgésie multimodale et être associés à d'autres molécules (kétamine, prégabaline, antalgiques de palier I ou II) ou à de l'anesthésie locorégionale<sup>1</sup>.

## **II. Problématique du patient cérébrolésé**

Le patient cérébrolésé est considéré comme étant « grave » si la conscience, évaluée par le score de Glasgow (**Annexe 6**), est inférieure ou égale à 8<sup>12</sup>. La prise en charge de ces patients passe essentiellement par la neuroprotection. Ceci inclut notamment la prévention des agressions cérébrales secondaires d'origine systémique (ACSOS), qui peuvent aggraver le pronostic neurologique, avec lutte contre l'hypoxie, l'hypotension, les troubles glycémiques, de la température ou de la capnie, entre autres.

La première problématique réside dans le fait que les objectifs de la sédation en unité de réanimation sont différents pour les patients présentant une agression cérébrale grave en phase aigüe. Cette population nécessite une intubation orotrachéale pour protéger les voies aériennes supérieures et sont généralement maintenus sédatisés, au moins, pendant les 24-48 premières heures suivant l'admission en service de réanimation. La sédation-analgésie a comme fonction spécifique le respect du couplage entre la perfusion sanguine cérébrale et la consommation cérébrale en oxygène. A la phase précoce suivant une lésion cérébrale aigüe, il existe une discordance entre l'accroissement de la demande métabolique neuronale et la pénurie de la réserve énergétique disponible, exposant ainsi le patient à un risque de lésions ischémiques secondaires. La sédation-analgésie, en préservant l'adéquation entre la demande d'oxygène cérébrale et les apports, a pour but de préserver une pression de perfusion cérébrale suffisante, quel que soit le territoire non ischémique<sup>13</sup>. De ce fait, la sédation est une thérapeutique en première ligne dans la prise en charge d'une pression intracrânienne élevée.



Les patients cérébrolésés sont toutefois, généralement, exclus des essais randomisés sur la sédation. Une étude<sup>6</sup> regroupant les différentes pratiques de la sédation-analgésie dans les unités de réanimation en France a été réalisée en 2007. Deux cent dix-huit centres ont été inclus mais la proportion de patients cérébrolésés n'a pas été renseignée. Ainsi, il n'existe pas de données épidémiologiques sur la sédation-analgésie concernant, stricto sensu, les patients cérébrolésés. La littérature ne permet pas de privilégier l'utilisation d'un agent sédatif plus qu'un autre pour la baisse de la morbidité, de la pression intracrânienne ou de la pression de perfusion cérébrale chez les patients cérébrolésés admis en réanimation. Cependant, il semblerait que les bolus d'opioïdes aient des effets délétères sur la pression intracrânienne et la pression de perfusion cérébrale. Une combinaison de divers agents sédatifs, incluant propofol, midazolam et barbiturique pourrait être utile, en première intention, pour le contrôle de l'hypertension intracrânienne réfractaire<sup>12,13,14</sup>.

La deuxième difficulté est l'utilisation de certaines échelles d'évaluation de la douleur ou de sédation chez les patients cérébrolésés avec séquelles importantes ou sédatisés. Un monitoring multimodal, intégrant plusieurs paramètres comme la mesure en continue de la pression intracrânienne, les vitesses des flux sanguins via le doppler transcrânien, l'oxymétrie tissulaire cérébrale (NIRS) et les imageries cérébrales, a été proposé. Ce monitoring multimodal peut conduire à l'adaptation de la sédation-analgésie et limiter ainsi le risque de l'apparition délétère d'hyperpression intracrânienne. Les échelles de sédation ou d'analgésie sont toutefois applicables à cette population<sup>6,15</sup>.

Les données épidémiologiques concernant la pratique de la sédation-analgésie chez les patients cérébrolésés manquent, pour pouvoir suggérer des hypothèses et envisager des études prospectives ciblées.

# **PRESENTATION DE L'ETUDE**

## **I. Objectifs de l'étude**

A travers ce travail, nous avons souhaité :

- a) Décrire l'état des lieux des pratiques quotidiennes de la sédation-analgésie chez les patients cérébrolésés graves dans les unités de réanimation en France,
- b) Mesurer la signification clinique de l'utilisation des outils d'évaluation de la sédation sur la gestion de la sédation-analgésie dans cette population de patients cérébrolésés dans les réanimations françaises.

## **II. Patients et méthode**

Il s'agissait d'une étude non interventionnelle, multicentrique et prospective. Le recueil de données a été réalisé dans 30 centres en France métropolitaine et en Outre-mer. Ce travail concernait les hôpitaux publics associés, pour la majorité, à une activité universitaire, accueillant des patients avec une atteinte cérébrale, notamment des cérébrolésés graves en unités de réanimation.

Une date a été retenue pour la réalisation de cette étude : le mercredi 28 mars 2018, incluant une durée calendaire de 00h à 23h59.

Tous les patients âgés de plus de 18 ans et cérébrolésés, admis et présents sur la période concernée, étaient inclus. Les critères d'exclusion étaient les patients mineurs, les patients sous curatelle ou tutelle, les patients ayant refusé le consentement et les patients non affiliés à la sécurité sociale française ou ne bénéficiant pas par l'intermédiaire d'une tierce personne.

Les unités des soins intensifs ou réanimation ont été recrutées via le réseau de l'association des neuro-anesthésistes-réanimateurs de langue française (ANARLF) et du réseau ATLANREA regroupant les réanimations du Grand Ouest. Sur la base du volontariat, un lien vers un formulaire Google protégé a été envoyé pour répertorier le type de réanimation, le personnel, le nombre de lit. Un second questionnaire a été envoyé afin de recueillir les pratiques concernant la sédation-analgésie de chaque centre. (**Annexe 7**)

Cette étude a été approuvée par la commission éthique via L'Espace De Réflexion Ethique Région Centre (N°2017020) et la référence CNIL a été effectuée. (N°2017048).

Les données démographiques collectées étaient: âge, sexe, comorbidités, motif d'admission, scores de gravité (SAPS II, SOFA), utilisation de suppléance d'organes. Les caractéristiques des patients et de la sédation-analgésie ont été colligées le jour de l'étude.

Les réponses aux questionnaires envoyés aux différents centres ont été regroupées de façon anonyme dans une base de données pour analyse.

Les variables quantitatives étaient exprimées en moyenne  $\pm$  écart-type et comparées par Test de Student, sauf dans les cas de distribution non gaussienne [médiane (25e, 75e percentile)]. Les variables qualitatives étaient exprimées en nombre (%) et comparées entre les groupes en utilisant le test du Chi-<sup>2</sup>. L'intervalle de confiance de 95% (CI95) des proportions était calculée pour les variables principales. Une valeur de p inférieure à 0,05 était considérée significative.

### **III. Résultats**

#### **Caractéristiques de la population**

Au total, 246 patients, avec une lésion cérébrale aiguë, ont été colligés le jour de l'étude dans 30 unités de réanimations académiques en France. Les différents centres participant comptaient 14 neuro-réanimations, 16 réanimations chirurgicales et réanimations polyvalentes. (**Tableau 1**).

56 % (n=137) de la population étaient des hommes. L'âge médian était de 56 ans [47 ; 66].

Les motifs d'admission en neuro-réanimation étaient principalement liés à une étiologie hémorragique ou traumatologique. (**Figure 1a**).

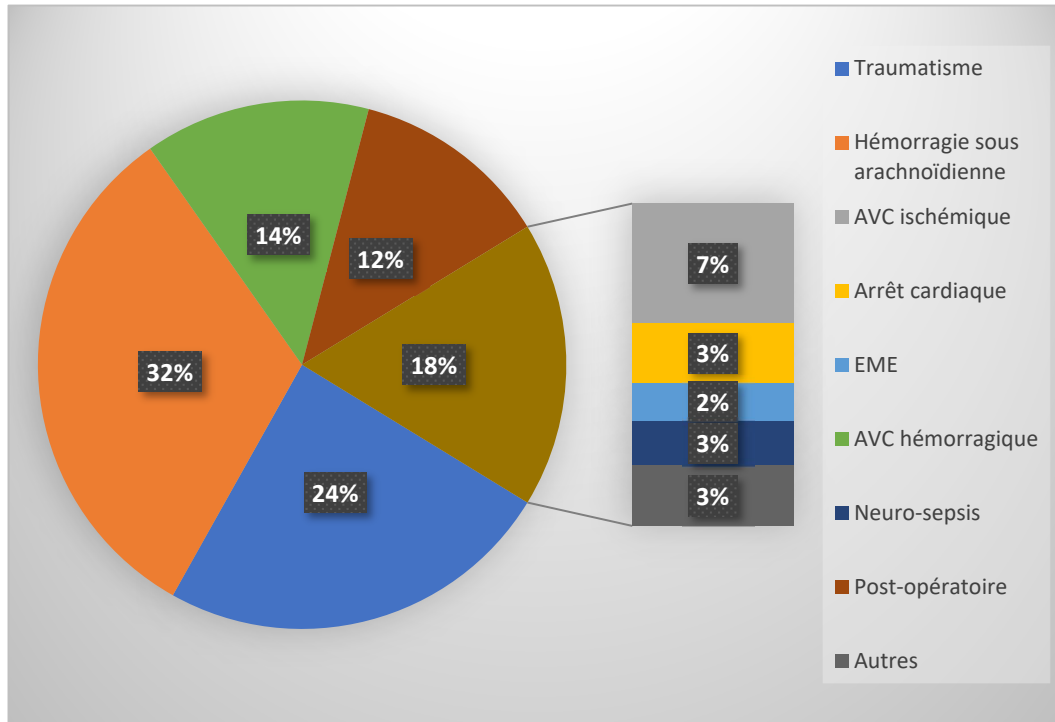
Par ailleurs, il existait une différence significative entre le score de Glasgow moyen chez les patients sédatisés [3 (3-6) n=71] par rapport aux patients non sédatisés [13 (9-15) n=171] ( $p < 0,0001$ ). (**Figure 1b**).

**Tableau 1** : Répartition des patients selon les centres

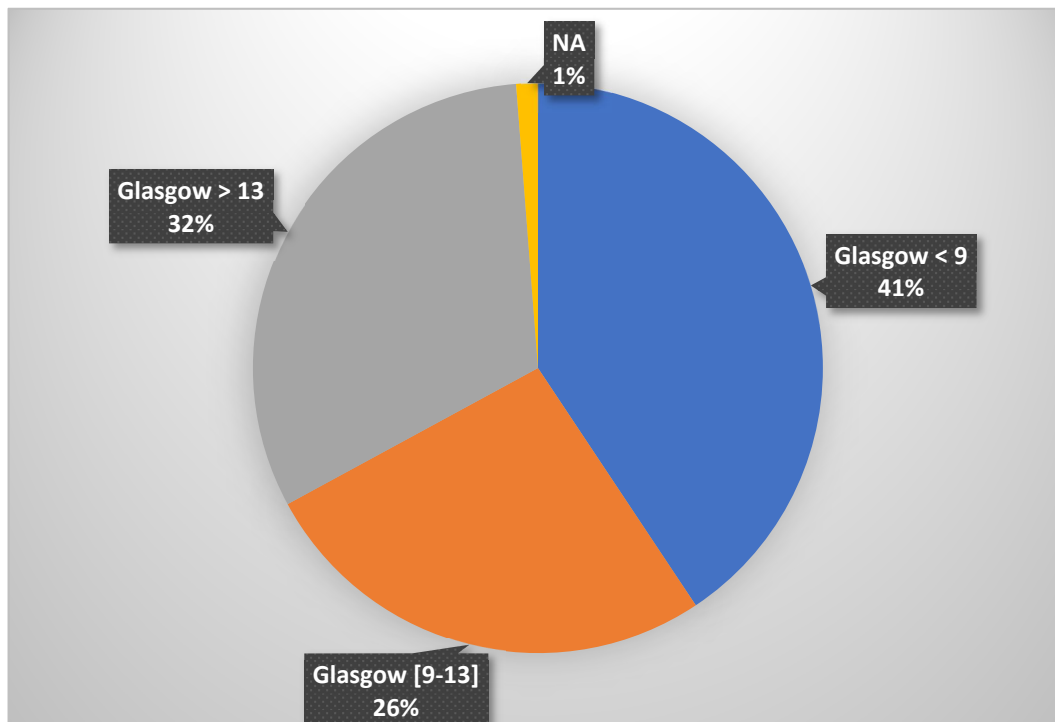
CENTRES	EFFECTIFS
AMIENS	12
ANGERS	4
ANNECY	3
BORDEAUX	22
BREST	4
CAEN	8
CLERMONT FERRAND	7
DIJON	3
GRENOBLE	9
LILLE	20
LYON	13
MARTINIQUE	8
MONTPELLIER	10
NANCY	3
NANTES	10
NICE	5
NOUVELLE CALEDONIE	1
ORLEANS	6
PARIS- BICETRE	9
PARIS Fondation ROTHSCHILD	10
PARIS PITIE SALPETRIERE	21
POITIERS	13
RENNES	6
REUNION	5
St ETIENNE	7
TOULOUSE PURPAN	14
TOURS	13

**Figure 1 : Caractéristiques des patients avec leur répartition selon le motif d'admission (a) et la gravité neurologique à l'admission (b).**

a.



b.



### Caractéristiques des réanimations

Le monitoring cérébral, disponible dans ces unités, était le doppler transcrânien (100%), la mesure de la pression intracrânienne (93,3%), de la pression tissulaire cérébrale en O<sub>2</sub> (PtiO<sub>2</sub>) (60%), électroencéphalogramme continue (40%), le NIRS (26,6%), la saturation veineuse jugulaire en oxygène (17,9%) et la microdialyse (7,1%).

Il n'existait pas de différence significative concernant les comorbidités cardiaque, diabétique, hépatique, neurologique, rénale ou respiratoire entre le groupe des patients sédatisés et non sédatisés le jour de l'étude.

### Caractéristiques de la sédation.

70% des réanimations sondées possédaient un protocole de sédation-analgésie. Les scores « Richmond Agitation Sedation Scale » (RASS) et de Ramsey étaient employés respectivement chez 80% et 11% des patients. Le score « Behaviour Pain Scale » (BPS) évaluait majoritairement la douleur (92%). Quant aux scores « Face legs Activity Cry Consolability » (FLACC) (**Annexe 8**) et Critical care pain observation (CPOT), ils représentaient 4%.

Les indications motivant une sédation étaient l'hyperpression intracrânienne (52,7%), la défaillance respiratoire (29,7%) et le confort-agitation du patient (17,6%).

Les principaux médicaments utilisés pour la sédation étaient le midazolam (58,1%), le propofol (40,5%) et la clonidine (8,1%). Le penthotal (2,7%) et la kétamine (1,4%) représentaient une utilisation marginale. 11 patients bénéficiaient d'une association propofol et midazolam (15%). Aucun patient n'a reçu de la dexmédétomidine ou des agents inhalés.

Concernant le maniement des opioïdes, le sufentanil était administré dans 67,5% des cas. Le rémifentanil et le fentanyl étaient respectivement de 8,1% et 5,4%.

### Caractéristiques des patients sédatisés

Les patients sédatisés avaient un score IGS II significativement plus élevé à l'admission [51 (40-59) vs 44 (27-53) p=0,0026], ainsi qu'un score SOFA, le jour de l'étude, plus élevé [7 (5-10) vs 2 (1-4); p<0,0001] que les patients non sédatisés. Par ailleurs, les taux d'utilisation de la ventilation mécanique [93,2% vs 34,9%; p<0,0001] et de soutien vasopresseur [40,5% vs 8,7%; p<0,0001] étaient significativement plus conséquents dans le groupe sédatisé que le groupe non sédatisé.

74 patients étaient sédatisés le jour calendaire de l'étude soit le 28 mars 2018. Un score d'évaluation de la sédation était utilisé chez 45 patients. La moyenne du score IGS II lors de l'admission en réanimation [51(38,7-60,7) versus 51(45,5-56,0);  $p=0,85$ ] et du score SOFA le jour de l'étude [7(5-10) vs 7(5-9);  $p=0,84$ ] étaient comparables entre les groupes des patients avec et sans score d'évaluation de sédation. Le monitoring cérébral ainsi que l'usage des thérapeutiques sédatives étaient équivalents dans les 2 groupes.

Néanmoins, les patients sédatisés bénéficiant d'un score d'évaluation recevaient significativement moins de midazolam comparé à ceux sans score d'évaluation [2,8  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  (2,0-4,1) vs 3,7  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  (2,3-5,6);  $p=0,046$ ]. Les patients sédatisés, avec score d'appréciation de la douleur, recevaient également moins de dose de sufentanil [3,8  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  (2,2-5,6) vs 5,4  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  (3,7-10,2) ;  $p=0,03$  ]. Concernant l'administration du propofol, il n'a pas été mis en évidence de différence significative entre les 2 groupes avec des posologies dans le groupe évalué 20,4  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  (10,2-44,0) contre 16,6  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  (9,2-32,4) dans le groupe non évalué ( $p=0,69$ ).

Dans la population avec hyperpression intracrânienne, seule la posologie du midazolam était significativement réduite dans le groupe avec score d'évaluation de la sédation vs sans score d'évaluation [3,1  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  (1,9-4,0) vs 3,8  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  (2,3-5,6) ;  $p=0,04$ ].

Notons que, sur un total de 9 patients avec HTIC recevant une double sédation propofol-midazolam, seuls 3 patients avaient des scores pour monitorer l'analgésie et la sédation (33%).

# ARTICLE

## I. INTRODUCTION

Analogo-sedation is a daily challenge for intensivists <sup>1,2</sup>, and the first step of the management of the Acute Brain Injury (ABI) patients in Neuro-Intensive care unit (NICU) <sup>3</sup>. Patients with severe ABI, with a Glasgow score < 8, need to be intubated to protect both brain and upper respiratory tracts. They are usually deeply sedated at least 24-48 hours following intensive care unit (ICU) admission. It is a main point to maintain the perfusion of the brain. Sedation reduces the cerebral metabolic rate of oxygen (CMRO<sub>2</sub>) and decreases the mismatch between the cerebral metabolism increase and limited cerebral energy reserve. Then sedation may avoid the extension of lesions and preserve the neuronal capital. Sedative and analgesic therapies have to maintain a good match between cerebral blood flow and CMRO<sub>2</sub> while preserving cerebral perfusion pressure and decreasing intracranial pressure (ICP) <sup>4-6</sup>. Moreover, sedation may also control spreading of depression or seizures <sup>7,8</sup>. In ICU, analog-sedation allows pain control, agitation, and tolerance of mechanical ventilation <sup>1</sup>. Nevertheless, we observe a change of practices, with minimizing sedation to reduce ICU length of stay (LOS), delirium, the impact on mortality and finally, the healthcare costs <sup>9,10</sup>. New propositions of patients' sedation management i.e. such as a nurse driven sedation protocol or the notion of Responsiveness Monitoring device had beneficial effects <sup>11-13</sup>. Nevertheless, ABI patients are often excluded of randomized trials and it is not always possible to extrapolate the evolution of sedation practices to NICU such as daily sedation interruption <sup>14,15</sup>. ABI patients display specific challenges. Sedation goals are different and the assessment for pain and delirium may be limited by the worsening of consciousness or aphasia. Nevertheless, studies suggest that pain and sedation can be screened in NICU <sup>16</sup>. The French Consensus Conference of severe traumatic brain injury <sup>17</sup> advises applying the same recommendations for the maintaining and the stopping of sedation-analgesia as for other patients in ICU, with the aim of making a clinical assessment to detect neurological worsening<sup>18</sup>. The sedation or de-sedation should be performed progressively according to the multimodal intracranial monitoring (ICP, CPP and PbtO<sub>2</sub>) and with a clinical sedation analgesia protocol including sedation scale and/or paraclinical targets.

A pragmatic approach of the use of sedation-analgesia in the NICU, focusing on some practical aspects, including optimal titration and management of several drugs is unknown in France. The aim of this study was to describe, in a large multicenter observational study, the current



daily practice of analgo-sedation in ABI patients and to evaluate the clinical value of sedation assessment tools in ICU for ABI.

## **II. METHODS**

### **Study design**

This study combined (I) a descriptive survey of characteristics of ICU and sedation practices and (II) a snapshot 1-day (D-day) prospective cross-sectional analysis of all ABI patients' characteristics and prescription that day.

### **Ethical issues**

The study was approved by the institutional review board and ethics committee of our university hospital (N°2017020). The database was approved by the CNIL in France (N°2017048). Given the non-interventional study design, the need for written informed consent was waived by those independent commissions. All patients or their next of kin were informed about the study with the possibility to decline participation. No patient's personal data was recorded. The patient's identification included ICU number, serial inclusion number and, according to local regulations, the first letter of the last name and first name.

### **Selection of intensive care units and descriptive characteristics**

The ANARLF network (Association des Neuro-Anesthésistes-Réanimateurs de Langue Française) and AtlanRea network members were invited to participate. Academics and regional ICUs in France were recruited by the website <https://www.reseau-chu.org/32-chru/>. ICUs were enrolled on a voluntary basis among participants. The first step selection was the recruitment of ICU by aforementioned e-mail survey relative to ICU characteristics.

The characteristics, collected in each ICU, were the type of medical structure, activity and recruitment, the cerebral monitors available in the unit and if a local protocol of sedation-analgesia was performed. This first step validates, by the ICU, the participation to the D-day and one physician was designated as investigator. All registered ICUs were managed by a single center which collected all the data.

## Snapshot 1-day study

The second step was the sending of the paper case record form (CRF) to each ICUs. The D-day was set on the 28<sup>th</sup> March 2018 from 00h01 am to 11h59pm (D-day). That specific date was chosen because it was out of vacation periods and during the week, a way to maximize the answers from investigators. Because it was a prevalence study, no patient follow-up was mandated.

The D-day, the investigator screened every patient who was present in the ICU, and checked inclusion criteria i.e. an acute brain injury (ABI) including subjects with coma after traumatic brain injury, ischemic or hemorrhagic stroke, cardiac arrest, status epilepticus and neurologic sepsis. The patients were excluded if they were minor, placed under supervision or trusteeship, without the social security insurance or if they refused to be included.

If the patient was included, the investigator had to complete the following sections of the CRF **(supplemental appendix)** concerning: general characteristics at the time of ICU admission (gender, age, comorbidities, SAPSII score <sup>19</sup> and anthropometric data), characteristics at the time of study day (Glasgow scale coma, SOFA score <sup>20</sup>, neuromonitoring, existence of intracranial hypertension, arterial pressure, use of life-sustaining therapies) and characteristics of sedation (indication, drugs and dosage, use of sedation scale and type of scale Richmond Agitation Sedation Scale (RASS) <sup>21</sup>, the Ramsey scale <sup>22</sup>, the sedation agitation scale (SAS)<sup>23</sup>, use of analgesia scale and type of scale Behavioral pain scale (BPS)<sup>24</sup>, The Face Legs Activity Cry Consolability (FLACC)<sup>25</sup> or Critical Care Pain Observation Tool (CPOT)<sup>26</sup> and use of pupillometry.

## Data analysis

Qualitative variables were expressed as count (%) and compared between groups using the  $\chi^2$  test. Quantitative variables with normal distribution were expressed as mean  $\pm$  SD and compared between groups using Student's t test. Quantitative variables with non-Gaussian distributions were expressed as median [interquartile range (IQR)] and compared between groups using the Mann-Whitney. A P value < 0,05 was considered significant. Analysis was performed on anonymous data.

The main endpoint, the proportion of sedated patients hospitalized with ABI was computed for each center. We analyzed the association of the sedation and analgesia scales to the dosage of drugs. We compared, for each ABI patient, dosage of all sedative drugs with or without use of

sedation scale or analgesia scale. We also compared the subgroups of intracranial hypertension with or without sedation-analgesia scale.

The data were combined for analysis of the secondary endpoints, mainly the reasons for sedating, the characteristics of patients at the time of ICU admission and study inclusion, the brain monitoring used and the concurrent treatments. The missing data for each variable can be found in **supplemental table 1**.

### **III. RESULTS**

A total of 246 patients with ABI were screened in 30 Academics (14 Neuro ICU, 6 Surgical ICU) or 10 regional ICU in France. Of these, 74 patients (30%) had sedation. Patient's characteristics are stated in **Table 1**.

#### **ICU characteristics**

The cerebral monitoring available in these units were transcranial Doppler (100%), intracranial pressure (93,3%), PtiO<sub>2</sub> (60%), continuous EEG (40%), NIRS (26,6%), SVjO<sub>2</sub> (17,9%) and microdialysis (7,1%). 70% of ICU had a local protocol for sedation and analgesia. RASS was used in 80%, the Ramsey scale in 11% and SAS in 8,9%. BPS was used in 92%, FLACC and CPOT respectively in 4%. Sedation's indications were intracranial hypertension (52,7%), respiratory failure (29,7%) and comfort or agitation (17,6%).

In the ICUs, the commonly sedatives drugs used were midazolam (58,1%), propofol (40,5%) and less frequently clonidine (8,1%), pentothal (2,7%), ketamine (1,4%). None ICU included in their protocol dexmedetomidine or inhaled halogenate gas. The opioids drugs used were sufentanil (67,5%), remifentanil (8,1%) and fentanyl (5,4%).

#### **Characteristic of sedated patients and monitoring**

74 patients had sedation during the D-day and they were managed with sedation scale in 60% (45/74). Sedated patients had a higher simplified acute physiology scores II (SAPS II) at admission to the ICU, and a higher SOFA score the day of study than non-sedated patients. Mechanical ventilation and vasopressors rates were also higher in the sedated group (**Table 1**). A cerebral monitoring was performed in more than 50% (**Table 2**). Among patients with intracranial hypertension, 26/39 had an invasive monitoring of ICP. Seventeen patients (43,6%)

were monitored by association of intraparenchymal ICP and transcranial doppler. Only two patients have a PtiO<sub>2</sub>.

For patients managed with a sedation scale, the ICU scores were similar to those without (**Table 2**). It was similar for the cerebral monitoring and also with ICP value, 6 (11-15) versus 6,5 (11-21) ( $p=0,88$ ) respectively. However, dosage of midazolam and sufentanil were lower in sedated patients in charge with sedation and an analgesia scale (**Figure 1a**). It was the same for patients with intracranial hypertension but only for midazolam dosage (**Figure 1b**).

#### IV. DISCUSSION

The main findings of this one-day study in neuro-Intensive care units in France were: (I) the sedative protocol used in acute brain injury patients was, the most frequently, the association of midazolam and sufentanil. (II) the use of sedation and pain scales can be performed in acute brain injury patients with a potential decrease of midazolam and sufentanil dosage needed (III) Concerning patients with intracranial hypertension, the use of sedation and pain scales could decrease midazolam dosage.

This is the first prospective multicenter national study dedicated specifically to the sedation in ABI patients. Previous large observational studies have been performed but focused on sedation in general ICU. A survey of different practices of sedation-analgesia in ICU in France has been done in 2007<sup>27</sup>. 218 centers were included but the percentage of patients with acute brain surgery was missing. Midazolam and sufentanil were already the most frequently used. Literature did not give base evidence that a sedative agent is more efficacious than another for improvement of patients' outcomes in critically ill patients with severe traumatic brain injury with high intracranial pressure or mismatch cerebral perfusion pressure. Opioids have to be administered intravenously continuously, and not in bolus, because they may have, in this case, deleterious effects on intracranial pressure and cerebral perfusion pressure<sup>3,28</sup>. The new guideline for sedation recommends decreasing benzodiazepine dosage in non-ABI patients in order to decrease delirium undergoing recovering<sup>1</sup>. Oddo *et al*<sup>3</sup> has lately proposed a protocol of sedation for the NICU according to the severity of the brain damage. He was paving the way for alternative medicines such as ketamine, dexmetomidine or inhaled agents. In our study, we observed that ketamine was a little used. However, it can be used as an adjunct to standard sedatives or analgesia. Ketamine was associated with a lower incidence of spreading depolarizations<sup>29</sup>. A recent systematic review concluded that ketamine was not associated with

an increase of ICP<sup>30</sup>. As for ketamine, dexmedetomidine was poorly used in our study. Dexmedetomidine and propofol provide equal effectiveness in maintaining sedation, without significant difference concerning the systemic hemodynamic or the cerebral parameters<sup>31,32</sup>. The cost of these both drugs and the hemodynamic effects as bradycardia and hypotension can explain the low use in NICU<sup>33</sup>. Clonidine was frequently added to the running sedation protocol or used in the de-escalation phase of sedation.

The important point was the use of sedation and analgesia scales. The ICU French survey<sup>27</sup> points the fact that the supervision of sedation and written procedures has increased in ICU but there's a lack of analgesia monitoring. In the present study, 70% of ICU had a local protocol for sedation-analgesia, 74 patients were sedated and 45 had sedation and analgesia scales. The rationale, for using such scales in ABI patients to manage analgo-sedation, is low. Nevertheless, monitoring scores and written guidelines of sedation-analgesia can possibly be used in this population<sup>16,34</sup>. We demonstrated, for the first time in this study, the clinical relevance of a clinical monitoring scale in ABI patients. There was a decrease of sedative and opioids drugs in Neuro ICU. Similarly in patients with Intracranial hypertension, the use of a sedation scale has allowed decreasing midazolam doses, even if we take into account, in our results, the association midazolam and propofol. The dosage of propofol are the same in the 2 groups and there are more patients with this association in the group with non-sedation scale which reinforcing our results. The sufentanil doses were not decreased by the use of an analgesia scale. It may be explained by both high level of the sedation performed in some patients, which makes analgesia scale difficult to interpret, and the brain damage, which makes analgesia scale no usable because many patients are unable to communicate. The place of a multimodal monitoring<sup>35</sup> of analgesia must to be implemented to overcome the lack of clinical assessment. Analgesia Nociception Index (ANI) based on heart rate variability analysis may be used to exclude severe pain<sup>36,37</sup>. Likewise the pupillometry which assessed the pupil reflex dilation amplitude is a sensitive method for the assessment of nociception and could be used in ABI patients<sup>38</sup>.

Our study has limitations. First, the data were recorded prospectively but only during one day. This design does not assess the modifications of sedations practices in the same patients during long period of time. It probably exists variations of sedations practices in long term. Second, our study lacks data and was not designed to demonstrate a superiority of sedation and analgesia scales.

In Conclusion, despite the lack of consensus of sedation practices in ABI patient, we observe a frequently use of midazolam and sufentanil association in French ICU caring for ABI patients. Our study suggests that, in these patients, the use of sedation and analgesia scales is

possible with a decrease of midazolam and sufentanil dosage. Concerning patients with intracranial hypertension, we also suggest that sedation scale use may decrease midazolam dosage. A prospective randomized study has to be performed to support this conclusion.

**TABLE 1:** Patients characteristics. Median (IQR 25-75%) and p: sedation vs no sedation.

Variable	All patients n = 246	Sedation n = 74 (30%)	No Sedation n = 172 (70%)	P value
Age, yrs	56 (47-66)	54,5(45-61)	58,5 (48-68,5)	0,038
Male gender, no. (%)	137 (55,6)	45 (60,8)	92 (53,4)	0,33
<b>Comorbidities, no. (%)</b>				
- Cardiac	98 (39,8)	26 (35,1)	72 (41,8)	0,39
- Diabetes mellitus	25 (10,1)	12 (16,2)	13 (7,6)	0,06
- Hepatic	20 (8,1)	9 (12,2)	11 (6,4)	0,13
- Neurological	60 (24,4)	18 (24,3)	42 (24,4)	1
- Renal disease	12 (4,9)	5 (6,7)	7 (4,1)	0,35
- Respiratory	28 (11,3)	9 (12,2)	19 (11,0)	0,83
<b>ICU Scores</b>				
- SAPS II on ICU admission	46 (51-65)	51 (40-59)	44 (27-53)	0,0026
- SOFA on D-Day	3 (1-6)	7 (5-10)	2 (1-4)	<0,0001
- GCS on D-day	10 (5-14)	3 (3-6)	13(9-15)	< 0,0001
<b>Main ICU stay diagnose, no. (%)</b>				
- Trauma	60 (24,4)	25 (33,8)	35 (20,3)	0,034
- Subarachnoid hemorrhage	79 (32,1)	20 (27,0)	59 (34,3)	0,30
- Ischemic stroke	16 (6,5)	3 (4,1)	13 (7,6)	0,40
- Cardiac Arrest	8 (3,3)	3 (4,1)	5 (2,9)	0,70
- Seizures	5 (2,0)	2 (2,7)	3 (1,7)	0,64
- Hemorrhagic stroke	34 (13,8)	15 (20,2)	19 (11,1)	0,07
- Neuro-Sepsis	6 (2,4)	2 (2,7)	4 (2,3)	1
- Post-Surgery	30 (12,2)	2 (2,7)	28 (16,3)	0,023
- Others	8 (3,3)	2 (2,7)	6 (3,5)	1
<b>Use of life-sustaining therapies, no. (%)</b>				
- Mechanical ventilation	129 (52,4)	69 (93,2)	60 (34,9)	< 0,0001
- Vasopressors	45 (18,3)	30 (40,5)	15 (8,7)	<0,0001
- Renal replacement therapy	2 (0,81)	2 (2,7)	0	0,09

**TABLE 2:** Patients characteristics with a sedation. Median (IQR 25-75%).

Variable	Sedation (n=74)	Sedation Scale (n= 45)	No Sedation Scale (n=29)	P value
Age, yrs	54,5(45-61)	57 (49-64)	50,5 (34-57)	0,006
Male gender, no. (%)	45 (60,8)	28 (62,2)	17 (58,6)	0,81
<b>Comorbidities, no. (%)</b>				
- Cardiac	26 (35,1)	16 (35,6)	10 (34,5)	1
- Diabetes mellitus	12 (16,2)	8 (17,8)	4 (13,8)	0,75
- Hepatic	9 (12,2)	4 (8,9)	5 (17,2)	0,30
- Neurological	18 (24,3)	10 (22,2)	8 (27,6)	0,78
- Renal disease	5 (6,7)	5 (11,1)	0	0,15
- Respiratory failure	9 (12,2)	6 (13,3)	3 (10,3)	1
<b>ICU Scores</b>				
SAPS II on ICU admission	51 (40-59)	51 (39-61)	51 (45-56)	0,85
SOFA on D-Day	7(5-10)	7(5-10)	7(5-9)	0,84
GCS on D-day	3 (3-6)	3 (3-6)	3 (3-6)	0,95
<b>Main ICU stay diagnose, no. (%)</b>				
- Trauma	25 (33,8)	14 (31,1)	11 (37,9)	0,62
- Subarachnoid hemorrhage	20 (27,0)	15 (33,3)	5 (17,2)	0,18
- Hemorrhagic stroke	15 (20,2)	5 (11,1)	10 (34,5)	0,019
- Post-Surgery	2 (2,7)	0	2 (6,9)	0,15
<b>Use of life-sustaining therapies, no. (%)</b>				
- Mechanical ventilation	69 (93)	42 (93,3)	27 (93,1)	1
- Vasopressors	30 (40,5)	18 (40,0)	12 (41,4)	1
- Renal replacement therapy	2 (2,7)	1 (2,2)	1 (3,4)	1
<b>Cerebral monitoring</b>				
- PIC	41 (55,4)	26 (57,8)	15 (51,8)	0,64
- Doppler	28 (37,8)	18 (40,0)	10 (34,5)	0,81
- PTiO2	7 (9,5)	6 (13,3)	1 (3,4)	0,23
- EEG	3 (4,1)	2 (4,4)	1 (3,4)	1
- NIRS	0	0	0	
- ScVjO2	0	0	0	
- BIS	3 (4,1)	3 (6,7)	0	0,27
<b>Sedation drugs</b>				
- Midazolam	43 (58,1)	24 (53,3)	19 (65,5)	0,30
- Propofol	30 (40,5)	20 (44,4)	10 (34,5)	0,39
- Pentotal	2 (2,7)	1 (2,2)	1 (3,4)	1
- Sufentanil	50 (67,5)	30 (66,7)	20 (69,0)	0,83
- Ketamine	1 (1,4)	0	1 (3,4)	0,39
- Remifentanil	6 (8,1)	5 (11,1)	1 (3,4)	0,39
- Clonidine	6 (8,1)	3 (6,7)	3 (10,3)	0,67
Curare	9 (12,2)	6 (13,3)	3 (10,3)	0,70



**TABLE 3:** Missing values in recorded variables.

Variable	Sedation (n=74)	No Sedation (n=172)
Age	0	0
Actual body weight	0	3
Gender	0	1
Comorbidities	0	0
SAPS II on ICU admission	12	18
SOFA on D-Day	1	10
GCS on D-day	1	1
Main ICU stay diagnose	0	0
Use of life-sustaining therapies	0	0

Figure 1a

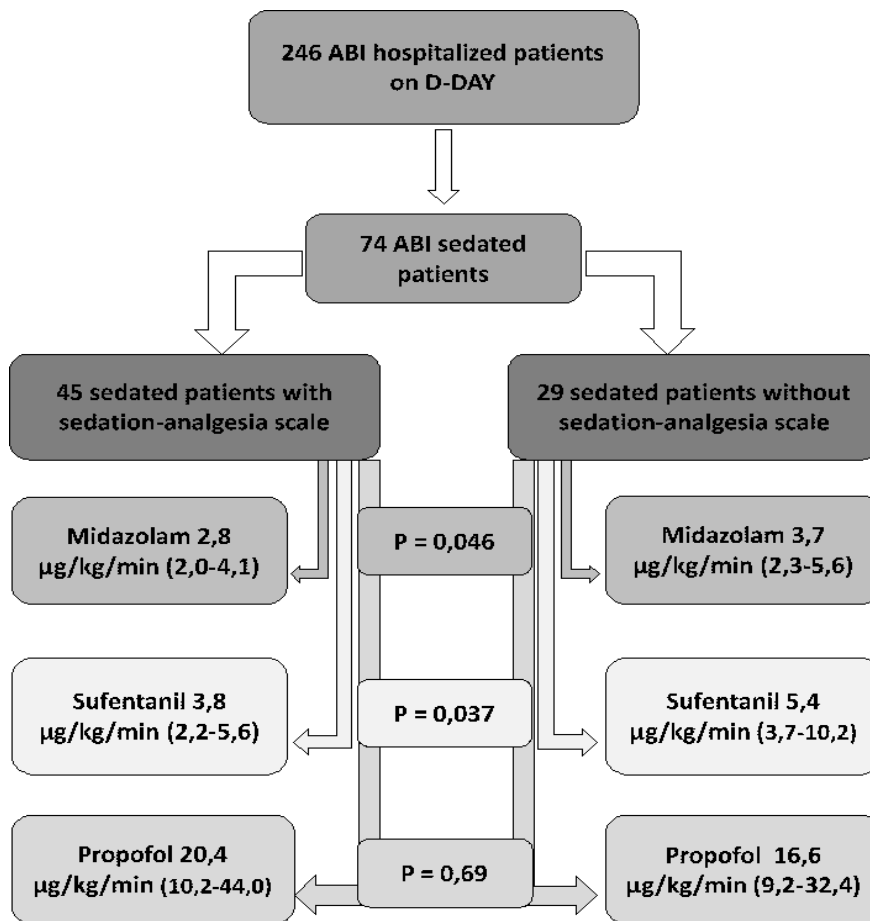
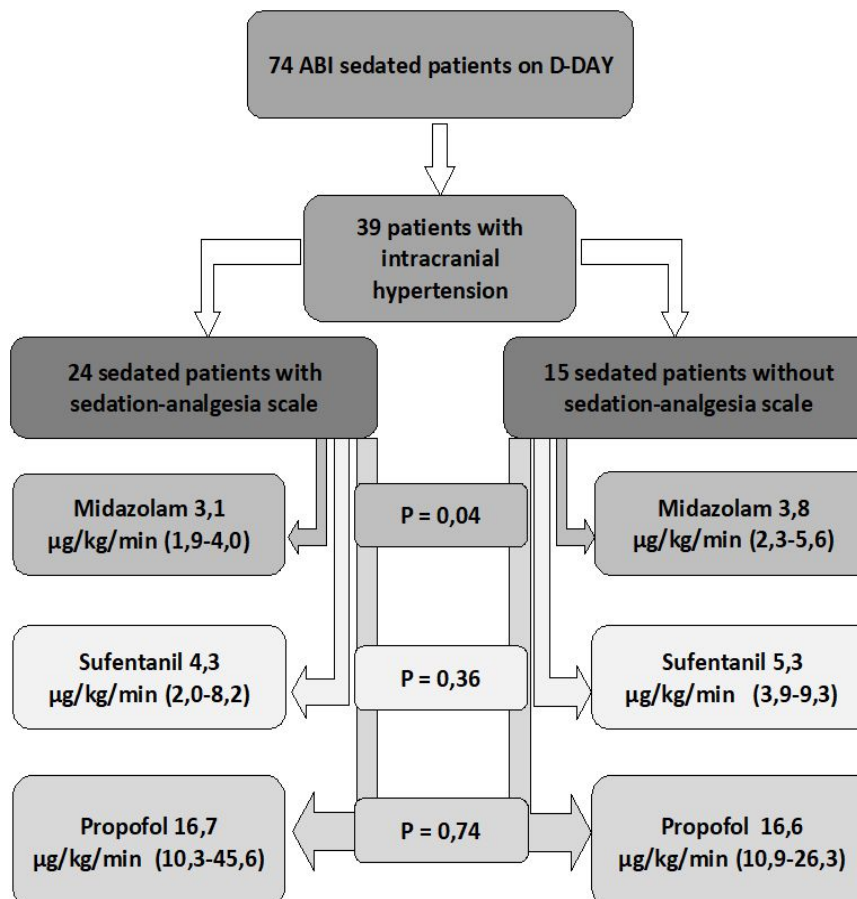


Figure 1b



## REFERENCES

- 1 Devlin JW, Skrobik Y, Gelinas C, et al; Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Pain, Agitation/Sedation, Delirium, Immobility, and Sleep Disruption in Adult Patients in the ICU. *Crit Care Med* 2018; 46:e825–e873
- 2 Barr J, Kishman CP Jr, Jaeschke R. The methodological approach used to develop the 2013 Pain, Agitation, and Delirium Clinical Practice Guidelines for adult ICU patients. *Crit Care Med* 2013. 41(9 Suppl 1): S1-15.
- 3 Oddo M, Crippa IA, Metha S et al. Optimizing sedation in patients with acute brain injury. *Crit Care* (2016) 20 : 128
- 4 Stephan H, Sonntag H, Schenk HD, Kohlhausen S. Effect of Disoprivan (propofol) on the circulation and oxygen consumption of the brain and CO<sub>2</sub> reactivity of brain vessels in the human. *Anaesthesist*. 1987;36:60–5.
- 5 Dembri C, Venturi L, Pellegrini-Giampietro DE. Neuroprotective effects of propofol in acute cerebral injury. *CNS Drug Rev*. 2007;13:333–51.
- 6 Urwin SC, Menon DK. Comparative tolerability of sedative agents in head-injured adults. *Drug Saf*. 2004;27:107–33.
- 7 Hartings JA, Bullock MR, Okonkwo DO, Murray LS, Murray GD, Fabricius M, et al. Spreading depolarisations and outcome after traumatic brain injury: a prospective observational study. *Lancet Neurol*. 2011;10:1058–64.
- 8 Hertle DN, Dreier JP, Woitzik J, Hartings JA, Bullock R, Okonkwo DO, et al. Effect of analgesics and sedatives on the occurrence of spreading depolarizations accompanying acute brain injury. *Brain*. 2012;135(Pt 8):2390–8.
- 9 Jackson DL, Proudfoot CW, Cann KF, Walsh T. A systematic review of the impact of sedation practice in the ICU on resource use, costs and patient safety. *Crit Care*. 2010;14:R59.
- 10 Chanques G, Jaber S, Barbotte E, et al. Impact of systematic evaluation of pain and agitation in an intensive care unit. *Crit Care Med* 2006; 34: 1691–9
- 11 Riker RR, Shehabi Y, Bokesch PM, et al. Dexmedetomidine vs. Midazolam for sedation of critically ill patients: a randomized trial. *JAMA* 2009; 301: 489–99.
- 12 Brook AD, Ahrens TS, Schaiff R, et al. Effect of a nursing-implemented sedation protocol on the duration of mechanical ventilation. *Crit Care Med* 1999; 27:2609–2615

- 13 Walsh TS, Kydonaki K, Antonelli J, et al, for the Development and Evaluation of Strategies to Improve Sedation Practice in Intensive Care (DESIST) study investigators. Staff education, regular sedation and analgesia quality feedback, and a sedation monitoring technology for improving sedation and analgesia quality for critically ill, mechanically ventilated patients: a cluster randomised trial. *Lancet Respir Med* 2016;Oct;4(10):807-817
- 14 Mehta S, Burry L, Cook D, Fergusson D, Steinberg M, Granton J, et al. Daily sedation interruption in mechanically ventilated critically ill patients cared for with a sedation protocol: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2012;308:1985–92.
- 15 Kress JP, Pohlman AS, O'Connor MF, Hall JB. Daily Interruption of Sedative Infusions in Critically Ill Patients Undergoing Mechanical Ventilation. *N Engl J Med* 2000; 342:1471-1477
- 16 Yu A, Teitelbaum J, Scott J, Gesin G, Russell B, Huynh T, Skrobik Y: Evaluating pain, sedation, and delirium in the neurologically critically ill-feasibility and reliability of standardized tools: a multiinstitutional study. *Crit Care Med* 2013; 41: 2002-7
- 17 Geeraerts T, Velly L, Abdennour L, Asehnoune K, Audibert G et al. Management of severe traumatic brain injury (first 24hours). *Anaesth Crit Care Pain Med*. 2018 Apr;37(2):171-186
- 18 Sharshar T, Citerio G, Andrews PJ, Chierigato A, Latronico N, Menon DK, et al. Neurological examination of critically ill patients: a pragmatic approach. Report of an ESICM expert panel. *Intensive Care Med*. 2014;40:484–95.
- 19 Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F et al. A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European / North American multicenter study. *JAMA* 1994. 271(17) :1321
- 20 Jones AE, Trzeciak S, Kline JA. The Sequential Organ Failure Assessment score for predicting outcome in patients with severe sepsis and evidence of hypoperfusion at the time of emergency department presentation. *Critical care medicine*. 2009;37(5):1649-1654.
- 21 Sessler CN, Gosnell MS, Grap MJ, et al. The Richmond Agitation-Sedation Scale: validity and reliability in adult intensive care unit patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 1338–44
- 22 Ramsay MA, Savege TM, Simpson BR, Goodwin R. Controlled sedation with alphaxalone-alphadolone. *Br Med J* 1974;2(920):656–9
- 23 Riker RR, Fraser G, Cox PM: Continuous infusion haloperidol controls agitation in critically ill patients. *Crit Care Med* 1994; 22:433-440

- 24 Payen JF, Bru O, Bosson JL, et al. Assessing pain in critically ill sedated patients by using a behavioral pain scale. *Crit Care Med* 2001; 29: 2258–63
- 25 Merkel SI, Voepel-Lewis T, Shayevitz JR, Malviya S. The FLACC: a behavioral scale for scoring postoperative pain in young children. *Pediatr Nurs*. 23(3):293–7
- 26 Gélinas C. Pain assessment in the critically ill adult: recent evidence and new trends. *Intensive Crit Care Nurs* 2016;34:1–1.
- 27 Constantin JM, Chanques G, De Jonghe B, et al. Current use of sedation and analgesia: 218 resuscitations in France services practices survey. *Ann Fr Anesth Reanim*. 2010. 29:339–346
- 28 Roberts DJ, Hall RI, Kramer AH, Robertson HL, Gallagher CN, Zygun DA. Sedation for critically ill adults with severe traumatic brain injury: a systematic review of randomized controlled trials. *Crit Care Med*.2011;39(12):2743–51
- 29 Hertle DN, Dreier JP, Woitzik J, Hartings JA, Bullock R, Okonkwo DO, et al. Effect of analgesics and sedatives on the occurrence of spreading depolarizations accompanying acute brain injury. *Brain*. 2012;135(Pt 8):2390–8.
- 30 Himmelseher S, Durieux ME. Revising a dogma: ketamine for patients with neurological injury? *Anesth Analg*. 2005;101:524–34.
- 31 James ML, Olson DM, Graffagnino C. A pilot study of cerebral and haemodynamic physiological changes during sedation with dexmedetomidine or propofol in patients with acute brain injury. *Anaesth Intensive Care*. 2012;40:949–57
- 32 Erdman MJ, Doepker BA, Gerlach AT, Phillips GS, Eljovich L, Jones GM. A comparison of severe hemodynamic disturbances between dexmedetomidine and propofol for sedation in neurocritical care patients. *Crit Care Med*. 2014;42:1696–702.
- 33 Constantin JM, Momon A, Mantz J, Payen JF et al. Efficacy and safety of sedation with dexmedetomidine in critical care patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Anaesth Crit Care Pain Med*. 2016 Feb;35(1):7-15
- 34 Egerod I, Jensen MB, Herling SF, Welling KL: Effect of an analgo-sedation protocol for neurointensive patients: a two-phase interventional non-randomized pilot study. *Crit Care* 2010; 14: R71

- 35 Radtke FM, Heymann A, Franck M, et al. How to implement monitoring tools for sedation, pain and delirium in the intensive care unit: an experimental cohort study. *Intensive Care Med* 2012; 38: 1974–81
- 36 Broucqsault-Dedrie C, De Jonckheere J, Jeanne M, Nseir S. Measurement of heart rate variability to assess pain in sedated critically ill patients: a prospective observational study. *PLoS One* 2016; 11: e0147720
- 37 Chanques G, Tarri T, Ride A, Prades A et al. Analgesia nociception index for the assessment of pain in critically ill patients: a diagnostic accuracy study. *Br J Anaesth* 2017, 119 (4): 812–20
- 38 Lukaszewicz AC, Dereu D, Gayat E, Payen D. The relevance of pupillometry for evaluation of analgesia before noxious procedures in the intensive care unit. *Anesth Analg* 2015; 120: 1297–300

# **DISCUSSION**

## **I. Apports de l'étude**

SEDA-BIP-ICU est une étude prospective nationale sur un jour, en réanimation.

Elle met en évidence que :

1. L'association midazolam- sufentanil est la plus fréquente.
2. L'utilisation des scores d'évaluation de la sédation et de l'analgésie est performante chez les patients cérébrolésés avec potentiellement une diminution des doses de midazolam et de sufentanil.
3. L'utilisation des scores d'évaluation de la sédation et de l'analgésie peut permettre une diminution des doses de midazolam dans la population de patients en HTIC.

Il s'agit de la première étude française relevant la pratique quotidienne de la sédation-analgésie chez les patients avec atteintes cérébrales graves aiguës. Une étude regroupant les différentes pratiques de la sédation-analgésie dans les unités de réanimation de France a été menée en 2007<sup>6</sup>. 218 centres étaient inclus cependant l'information concernant le pourcentage de patients avec une atteinte cérébrale aiguë grave n'était pas renseignée. Cette étude montre que l'utilisation de protocoles écrits sur la gestion de l'analgésie et la sédation progressait dans les unités de réanimation, cependant il persistait un défaut d'évaluation de l'analgésie. L'association midazolam et sufentanil était déjà l'association la plus fréquente. Ces résultats sont en concordance avec les habitudes déclarées par les soignants sur la gestion de la sédation-analgésie des traumatisés crâniens dans l'étude réalisée par la société française d'anesthésie et réanimation entre avril et mai 2017<sup>16</sup>. En effet, elle a montré que les pratiques quotidiennes étaient hétérogènes selon les centres. Les principales drogues utilisées restaient le midazolam (80%), le propofol (20%) pour la sédation et le sufentanil (77%), et minoritairement, le rémifentanil pour l'analgésie.

Il n'y a pas d'argument dans la littérature qui met en évidence qu'une sédation soit plus efficace qu'une autre sur la morbi-mortalité des patients cérébrolésés traumatiques graves associés à une hypertension intracrânienne. Néanmoins, bien qu'il soit admis que l'analgésie ait un rôle primordial dans le concept moderne de la gestion de la douleur et de la sédation, la perfusion continue d'opioïdes peut entraîner une accumulation et un allongement des effets

thérapeutiques ; augmentant ainsi la durée de ventilation, le séjour en unité de réanimation et la probabilité d'acquérir une pneumopathie sous ventilation invasive<sup>18,19</sup>.

De plus, le score d'évaluation ainsi que l'usage de protocoles écrits peuvent potentiellement être utilisés dans cette population<sup>15,20</sup>. Néanmoins le nombre d'études disponibles dans la littérature justifiant un score de sédation-analgésie approprié chez le cérébrolésé reste faible.

Ainsi, le caractère innovant de notre étude réside dans le fait que l'évaluation des scores de sédation-analgésie et les posologies des thérapeutiques associées ont été étudiées.

En effet, le groupe patient qui bénéficiait d'une évaluation de la sédation et de la douleur recevait significativement moins de dose de midazolam comparé au groupe sans évaluation [2,8 µg/kg/min (2,0-4,1) versus 3,7 µg/kg/min (2,3-5,6); p=0,04]. Ce résultat est aussi applicable pour le groupe patient avec hyperpression intracrânienne, autorisant, de ce fait, la diminution significative des doses de midazolam. Ceci reste valable même en prenant en compte l'association propofol-midazolam. Concernant le propofol, il n'apparaît pas de différence entre les 2 groupes avec et sans score d'évaluation. Par ailleurs, il existe une prévalence augmentée de l'association propofol-midazolam dans le groupe sans score d'évaluation de la sédation : ceci renforce nos résultats car sans possibilité de surveillance des effets cliniques, les praticiens ont tendance à sur-sédater leur patient cérébrolésés graves.

Cette pratique a été observée de manière significative également pour le sufentanil pour le groupe avec score d'évaluation 3,8 µg/kg/min (2,2-5,6) contre celui sans score d'évaluation 5,4 µg/kg/min (3,7-10,2) ; p= 0,03. Cependant, ce constat n'est pas retrouvé chez les patients ayant une hyperpression intracrânienne. Ceci pourrait être expliqué par le fait que l'application des scores d'évaluation de l'analgésie semble compliquer à appliquer. En effet, en situation d'hypertension intracrânienne, une sédation profonde est préconisée, limitant ainsi l'évaluation clinique et paraclinique de la douleur. Plus récemment, en 2016, dans la conférence de consensus pour les traumatisés crâniens graves, les experts suggèrent l'application des mêmes recommandations pour le maintien et l'arrêt de la sédation-analgésie que les autres patients non cérébrolésés admis en réanimation, sauf pour les cas incluant l'hypertension intracrânienne ou un état de mal épileptique<sup>12</sup>. Oddo *et al.* a récemment proposé un protocole de sédation pour les unités de neuro-réanimation en fonction de la sévérité de l'atteinte<sup>21</sup>. Ceci ouvre la voie pour d'autres alternatives médicamenteuses telles que la kétamine, la dexmedetomidine ou les agents halogénés inhalés. Dans notre étude, il a été constaté que la kétamine était peu utilisée et les autres agents alternatifs étaient inexistantes. L'adjonction de kétamine diminuerait les doses d'opioïdes et participerait à la prévention de l'extension des lésions neuronales<sup>22</sup>. De



plus, une revue de la littérature a conclu que la kétamine n'était pas en lien avec une majoration de la pression intracrânienne<sup>23</sup>.

Concernant la dexmedetomidine, ses effets secondaires tels que la bradycardie et l'hypotension ainsi que son coût élevé pourraient expliquer son utilisation restreinte en neuro-réanimation<sup>24</sup>. La place du monitoring multimodal dans l'analgésie doit progresser afin de contourner le défaut d'appréciation clinique. C'est le cas notamment du score « Analgesia Nociception Index (ANI) qui est basé sur la variation de la fréquence cardiaque pour exclure la douleur sévère chez le patient sédaté<sup>16,25,26</sup>. En dehors du BIS, l'interprétation d'autres outils d'exploration électrophysiologique comme la pupillométrie a montré des résultats encourageants pour l'évaluation de la douleur en réanimation et notamment chez les patients avec atteinte cérébrale aiguë<sup>16,17</sup>.

Notre étude montre que, parmi les réanimations sondées, 70% des unités ont un protocole local pour la gestion de l'analgésie et de la sédation, avec une évaluation principalement guidée par le score BPS pour la douleur et le score de sédation de Richmond. Un autre point fort relevé dans notre étude, est que tous les patients, avec une atteinte cérébrale sévère ainsi qu'avec hyperpression intracrânienne, étaient monitorés par un système invasif.

Cette étude pragmatique met en exergue l'utilité d'échelles d'évaluations de la sédation-analgésie pour manager ces médicaments. En effet la titration de ces thérapeutiques permet de limiter les posologies et, de facto, leurs effets secondaires qui peuvent être délétères en phase aigüe sur le plan neurologique. L'importance de ces résultats souligne le fait que l'élaboration de recommandations pourrait être nécessaire dans la gestion du confort et de la douleur des patients en réanimation sans compromettre la qualité des soins. Ce besoin d'homogénéisation des pratiques semble être un point primordial afin d'avancer dans les soins de cette population de patients.

## **II. Limites de l'étude**

Cette étude comprend cependant certaines limites, qu'il est important de détailler. La principale limite de cette étude réside dans le caractère transversal qui peut constituer un biais important. Les résultats relevés à un moment T donné doivent être interprétés avec prudence.

La conception de l'étude ne permettait pas l'analyse des modifications de la sédation-analgésie chez un même patient sur une longue période. Il existe probablement des variations de pratiques dans la gestion de la sédation-analgésie au long court.

De plus, en raison du faible effectif de patient bénéficiant d'une double sédation par propofol-midazolam (15% des patients sédatisés), l'étude ne permet pas d'étudier le lien entre cette association de sédation et les scores d'évaluation de la sédation-analgésie.

Autre point, ce travail ne permet pas de conclure à la supériorité des scores d'évaluation et de la sédation car la méthodologie n'ambitionnait pas cet objectif.

Il est nécessaire d'approfondir ces résultats pour définir la meilleure approche afin de trouver l'équilibre entre effets secondaires et bénéfiques de la sédation-analgésie dans cette population de patients souvent exclus des études sur ce sujet en réanimation.

## **CONCLUSION**

En conclusion, ce travail a permis de mettre en évidence que, chez les patients cérébrolésés, l'usage de l'association du midazolam et du sufentanil dans les unités de réanimation française était la règle.

Notre étude suggère que l'utilisation des scores d'évaluation de sédation et d'analgésie pouvait éventuellement entraîner une diminution des doses de midazolam et de sufentanil.

Concernant les patients avec une hyperpression intracrânienne, l'utilité du score de sédation pourrait s'avérer pertinente pour limiter l'administration du midazolam dans le but d'atténuer les effets secondaires.

Il est nécessaire de mener d'autres études, notamment prospective, randomisée pour renforcer ces résultats.

# ANNEXES

## Annexe 1 : Richmond Agitation and Sedation Scale (RASS)

Niveau	Description	Définition
+ 4	Combatif	Combatif, danger immédiat envers l'équipe.
+ 3	Très agité	Tire, arrache tuyaux ou cathéters et/ou agressif envers l'équipe.
+ 2	Agité	Mouvements fréquents sans but précis et/ou désadaptation au respirateur
+ 1	Ne tient pas en place	Anxieux ou craintif, mais mouvements orientés, peu fréquents, non vigoureux, non agressifs
0	Eveillé et calme	
- 1	Somnolent	Pas complètement éveillé, mais reste éveillé avec contact visuel à l'appel (>10s).
- 2	Diminution légère de la vigilance	Reste éveillé brièvement avec contact visuel à l'appel (<10s).
- 3	Diminution modérée de la vigilance	N'importe quel mouvement à l'appel (ex : ouverture des yeux), mais pas de contact visuel.
- 4	Diminution profonde de la vigilance	Aucun mouvement à l'appel, n'importe quel mouvement à la stimulation physique (friction non nociceptive de l'épaule ou du sternum)
- 5	Non réveillable	Aucun mouvement, ni à l'appel, ni à la stimulation physique (friction non nociceptive de l'épaule ou du sternum)

## Annexe 2 : Echelle de Ramsay

1	Malade anxieux, agité
2	Malade coopérant, orienté et calme
3	Malade répondant aux ordres
4	Malade endormi mais avec une réponse nette à la stimulation de la glabella ou à un bruit intense
5	Malade endormi répondant faiblement aux stimulations ci-dessus
6	Pas de réponses aux stimulations nociceptives

## Annexe 3: Echelle « Adaptation to the Intensive Care Environment » (ATICE)

Conscience			Tolérance						
Éveil (score 0 à 5)	Compréhension (somme des points)		Mouvements (score 0 à 3)	Ventilation (somme des points)		Relaxation du visage (score 0 à 3)			
Yeux fermés, pas de mimique	0	« Ouvrez (ou fermez) les yeux »	1	Agitation majeure dangereuse pour le patient	0	Pas de blocage de la phase inspiratoire du ventilateur par le patient	1	Grimace permanente	0
Yeux fermés, mimique lors de la stimulation douloureuse forte	1	« Ouvrez la bouche »	1	Agitation non calmée par les commandes verbales	1	Fréquence respiratoire < 30	1	Grimace provoquée sévère	1
Ouverture des yeux après stimulation douloureuse forte	2	« Regardez par ici »	1	Agitation calmée par les commandes verbales	2	Pas de toux	1	Grimace provoquée modérée	2
Ouverture des yeux après stimulation douloureuse légère	3	« faites oui avec la tête »	1	Calme	3	Pas de tirage	1	Visage relaxé	3
Ouverture des yeux après stimulation verbale	4	« Fermez les yeux et ouvrez la bouche »	1						
Ouverture spontanée des yeux	5								

Bernard De Jonghe 2003

#### Annexe 4: Echelle Behavioral Pain Scale (BPS)

Critères	Aspects	Score
Expression du visage	Détendu	1
	Plissement du front	2
	Fermeture des yeux	3
	Grimace	4
Tonus des membres supérieurs	Aucun	1
	Flexion partielle	2
	Flexion complète	3
	Rétraction	4
Adaptation au ventilateur	Agité	1
	Déclenche ponctuellement	2
	Lutte contre le ventilateur	3
	Non ventilable	4

Payen, CCM, 2001

#### Annexe 5 : Echelle Critical-Care Pain Observation Tool (CPOT) – Gélinas 2006

Indicator	Description	Score
<b>Facial expression</b>	No muscular tension observed	Relaxed, neutral 0
	Presence of frowning, brow lowering, orbit tightening, and levator contraction	Tense 1
	All of the above facial movements plus eyelid tightly closed	Grimacing 2
<b>Body movements</b>	Does not move at all (does not necessarily mean absence of pain)	Absence of movements 0
	Slow, cautious movements, touching or rubbing the pain site, seeking attention through movements	Protection 1
	Pulling tube, attempting to sit up, moving limbs/ thrashing, not following commands, striking at staff, trying to climb out of bed	Restlessness 2
<b>Muscle tension</b> Evaluation by passive flexion and extension of upper extremities	No resistance to passive movements	Relaxed 0
	Resistance to passive movements	Tense, rigid 1
	Strong resistance to passive movements, inability to complete them	Very tense or rigid 2
<b>Compliance with the ventilator (intubated patients)</b>	Alarms not activated, easy ventilation	Tolerating ventilator or movement 0
	Alarms stop spontaneously	Coughing but tolerating 1
	Asynchrony: blocking ventilation, alarms frequently activated	Fighting ventilator 2
<b>or</b>		
<b>Vocalization (extubated patients)</b>	Talking in normal tone or no sound	Talking in normal tone or no sound 0
	Sighing, moaning	Sighing, moaning 1
	Crying out, sobbing	Crying out, sobbing 2
<b>Total, range</b>	<b>Sum each category</b>	<b>0-8</b>

#### Annexe 6: Score de Glasgow

	Ouverture des yeux : Y	Réponse verbale : V	Réponse motrice : M
6			Exécution des ordres simples
5		Cohérente, orientée	Adaptée, orientée à la douleur
4	Spontanée	Confuse	En flexion (évitement)
3	Sur ordre	Inappropriée	Décortication
2	A la stimulation douloureuse	Incompréhensible	Décérébration
1	Absente	Absente	Absente

**Annexe 7 :** Questionnaires



**SEDA-BIP-ICU**  
 SEDation/Analgesia in Brain  
 Injury Patient in neuroICU



CENTRE : \_\_\_\_\_  
 Médecin référent de l'étude : \_\_\_\_\_

Neuro-Réanimation                       Réanimation chirurgicale

SEDATION ANALGESIE	
RATIO PATIENTS / SOIGNANTS (médecins + IDE) :	_ _ _ / _ _ _
ALGORITHME ECRITS DE SEDATIONS-ANALGESIE ?	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
RECHERCHE SYSTEMATIQUE DES PREREQUIS AU SEVRAGE DE LA SEDATION?	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non  Qui l'effectue ? <input type="checkbox"/> médecin <input type="checkbox"/> IDE  Fréquence : <input type="checkbox"/> Quotidien <input type="checkbox"/> Pluriquotidien
LE NIVEAU DE PIC EST-IL UN ELEMENT ENTRANT DANS LES PREREQUIS DU SEVRAGE DE LA SEDATION?	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
AVEZ-VOUS UN ALGORITHME DE SEVRAGE DE LA SEDATION INCLUANT LA VALEUR DE LA PIC?	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
ABLATION DU CAPTEUR DE PIC A L'ARRET DES SEDATIONS ?	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
BOLUS AVANT LES SOINS EN PREVENTION HTIC ?	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non  Si oui, Produits utilisés : _____ _____



## SEDA-BIP-ICU

SEdation/Analgesia in Brain Injury Patient in neuroICU



Cette page doit être remplie pour chaque patient hospitalisé en réanimation le jour de l'étude

### CAHIER D'OBSERVATION

INITIALES :	PRENOM  __	NOM :  __
AGE :  __ _ _	SEXE : <input type="checkbox"/> Masculin	<input type="checkbox"/> Féminin
POIDS:  __ _ _ kg	TAILLE:  __ _ _ cm	
CENTRE :	_____	

#### CRITERES D'INCLUSION

- Patients neuro-lésés.
- Agés de 18 ans ou plus.
- Patient libre, sans tutelle ou curatelle ni subordination.
- Affiliés à un régime de Sécurité Sociale ou en bénéficiant par l'intermédiaire d'une tierce personne.

**Lettre d'information à remettre au patient avant la sortie de réanimation**







SEDATION ANALGESIE LE JOUR DE L'ETUDE	
SEDATIONS	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
INDICATION	<input type="checkbox"/> HTIC ( <i>PIC &gt; 20mmHg</i> ) <input type="checkbox"/> Respiratoire <input type="checkbox"/> Hypothermie thérapeutique <input type="checkbox"/> Etat de mal épileptique  <input type="checkbox"/> Autres : _____
PRODUITS UTILISES ET DOSAGE <i>(maximum sur les 24 dernières heures)</i>	
<input type="checkbox"/> Midazolam	_ _ mg/h ou  _ _ _ mg/50ml  _ _ ml/h
<input type="checkbox"/> Penthotal	_ _ mg/h ou  _ _ _ _ mg/50ml  _ _ ml/h
<input type="checkbox"/> Propofol	_ _ mg/h ou  _ %  _ _ ml/h
<input type="checkbox"/> Sevoflurane	_ _ fet
<input type="checkbox"/> Isoflurane	_ _ fet
<input type="checkbox"/> Clonidine	_ _ µg/h ou  _ _ _ µg/50ml  _ _ ml/h
<input type="checkbox"/> Kétamine	_ _ mg/h ou  _ _ _ mg/50ml  _ _ ml/h
<input type="checkbox"/> Dexmédétomidine	_ _ µg/kg/h ou  _ _ _ µg/50ml  _ _ ml/h
<input type="checkbox"/> Sufentanil	_ _ µg/h ou  _ _ _ µg/50ml  _ _ ml/h
<input type="checkbox"/> Remifentanil	_ _ µg/Kg/min ou  _ _ _ mg/50ml  _ _ ml/h
<input type="checkbox"/> Autres :	_____
<input type="checkbox"/> Curares	si oui, TOF <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non    Objectif _/4

EST-CE QUE LE NIVEAU DE SEDATION-ANALGESIE DU PATIENT CORRESPOND AU NIVEAU PRESCRIT ?	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non Si Non, <input type="checkbox"/> patient trop sédaté <input type="checkbox"/> patient insuffisamment sédaté
SEVRAGE EN COURS	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non si oui, nombre de jours avec sédations depuis l'admission  __ __ jours Si Non, Indication de la poursuite de la sédation : _____ Type de sevrage : Arrêt sur moins de 24h : <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non Décroissance progressive : <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
RELAIS SEVRAGE	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non si oui <input type="checkbox"/> Benzodiazépines per os : _____ <input type="checkbox"/> Neuroleptiques per os : _____ <input type="checkbox"/> Autres : _____
SCORE D'ÉVALUATION CLINIQUE DE LA SEDATION ?	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non Si oui, lequel : <input type="checkbox"/> RASS <input type="checkbox"/> Ramsay <input type="checkbox"/> Autres: _____
SCORE D'ÉVALUATION CLINIQUE DE LA DOULEUR ?	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non Si oui, lequel : <input type="checkbox"/> BPS <input type="checkbox"/> Echelle numérique <input type="checkbox"/> EVA <input type="checkbox"/> Echelle verbale <input type="checkbox"/> Autres _____
UTILISATION DE LA PUPILLOMETRIE POUR LE MONITORAGE DE LA DOULEUR ?	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non

## Annexe 8 : Score FLACC

---

<b>Face</b>
0- No particular expression or smile
1- Occasional grimace or frown, withdrawn, disinterested
2- Frequent to constant frown, quivering chin, clenched jaw

---

<b>Legs</b>
0- Normal position or relaxed
1- Uneasy, restless, tense
2- Kicking or legs drawn up

---

<b>Activity</b>
0- Lying quietly, normal position, moves easily
1- Squirming, shifting back and forth, tense
2- Arched, rigid, or jerking

---

<b>Cry</b>
0- No cry (awake or asleep)
1- Moans or whimpers; occasional complaint
2- Crying steadily, screams or sobs, frequent complaints

---

<b>Consolability</b>
0- Content, relaxed
1- Reassured by occasional touching, hugging, or being talked to; distractible
2- Difficult to console or comfort

---

**Total score (0-10)**

## **REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES**

1. Sauder P, Andreoletti M, Cambonie G et al. Conférence de consensus commune (SFAR-SRLF) en réanimation: sédation-analgésie en réanimation (nouveau-né exclus). *Annales françaises d'anesthésie et de réanimation* 2008. 27(7-8): 541 – 55. Doi.org/10.1016/j.annfar.2008.04.
2. Jackson DL, Proudfoot CW, Cann KF et al. A systematic review of the impact of sedation practice in the ICU on resource use, costs and patient safety. *Critical Care Medicine* 2010. 14(2) :R59. DOI :10.1186/cc8956
3. Sessler CN, Gosnell MS, Grap MJ, et al. The Richmond Agitation-Sedation Scale: validity and reliability in adult intensive care unit patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 1338–44 ; DOI: 10.1164/rccm.2107138
4. De Jonghe B., Cook D., Griffith L., Appere-de-Vecchi C., Guyatt, G., Théron V., Vagnerre A., Outin H. Adaptation to the Intensive Care Environment (ATICE): development and validation of a new sedation assessment instrument. *Critical Care Medicine* 2003. DOI: 10.1097/01.CCM.0000084850.16444.94
5. Chanques G. Sédation et analgésie en réanimation SFAR 2010.
6. J.-M. Constantin, G. Chanques, B. De Jonghe et Al. La sédation–analgésie au quotidien: enquête de pratiques auprès de 218 services de réanimation en France. *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation* 29 (2010) 339–346 doi: 10.1016/j.annfar.2010.01.014
7. Gélinas C., Fillion L., Puntillo K., Viens C. and Fortie M. Validation of the Critical-Care Pain Observation Tool in Adult Patients ; *Am J Crit Care* 2006 ; 15 420-427
8. Gélinas C, et Al.. Sensitivity and specificity of the critical-care pain observation tool for the detection of pain in intubated adults after cardiac surgery. *J Pain Symptom Manage* 2009

9. Barr J, Kishman CP Jr, Jaeschke R. The methodological approach used to develop the 2013 Pain, Agitation, and Delirium Clinical Practice Guidelines for adult ICU patients. *Crit Care Med* 2013. 41(9 Suppl 1): S1-15.
10. Devlin JW, Skrobik Y, Gelinas C, et al; Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Pain, Agitation/Sedation, Delirium, Immobility, and Sleep Disruption in Adult Patients in the ICU. *Crit Care Med* 2018; 46:e825–e873 ; DOI: 10.1097/CCM.0000000000003299
11. Lotte K, Arjen J, Manon H et al. Benzodiazepine Use and Neuropsychiatric Outcomes in the ICU : A Systematic Review. *Critical Care Medecine* 2018. 46 : 1673-1680. DOI : 10.1097
12. Prise en charge des traumatisés crâniens graves à la phase précoce (24 premières heures). SFAR. 2016
13. D. Fletcher. Pharmacologie des opioïdes. EMC - Anesthésie-Réanimation 2011:1-22 [Article 36-371-A-10]. Doi : 10.1016/S0246-0289(11)44702-2
14. E. Roberts DJ, Hall RI, Kramer AH, Robertson HL, Gallagher CN, Zygun DA. Sedation for critically ill adults with severe traumatic brain injury: a systematic review of randomized controlled trials. *Crit Care Med*.2011;39(12):2743–51
15. Yu A, Teitelbaum J, Scott J, Gesin G, Russell B, Huynh T, Skrobik Y: Evaluating pain, sedation, and delirium in the neurologically critically ill-feasibility and reliability of standardized tools: a multiinstitutional study. *Crit Care Med* 2013; 41: 2002-7 ; DOI:10.1097/CCM.0b013e31828e96c0
16. Nguyen and Al. Gestion de la sédation-analgésie chez le traumatisé crânien grave : une enquête nationale, SFAR 2018
17. Lukaszewicz AC, Dereu D, Gayat E, Payen D. The relevance of pupillometry for evaluation of analgesia before noxious procedures in the intensive care unit. *Anesth Analg* 2015; 120: 1297–300 ; doi: 10.1213/ANE.0000000000000609.

18. Richman PS, Baram D, Varela M, Glass PS. Sedation during mechanical ventilation: a trial of benzodiazepine and opiate in combination. *Crit Care Med.* 2006 May;34(5):1395-401. DOI: 10.1097/01.CCM.0000215454.50964.F8
19. Breen and AL. Decreased duration of mechanical ventilation when comparing analgesia-based sedation using remifentanyl with standard hypnotic-based sedation for up to 10 days in intensive care unit patients: a randomised trial. *Crit Care.* 2005 Jun;9(3):R200-10. DOI : 10.1186/cc3495
20. Egerod I, Jensen MB, Herling SF, Welling KL: Effect of an analgo-sedation protocol for neurointensive patients: a two-phase interventional non-randomized pilot study. *Crit Care.* 2010; 14(2): R71. doi: [10.1186/cc8978]
21. Oddo M, Crippa IA, Metha S et al. Optimizing sedation in patients with acute brain injury. *Crit Care* (2016) 20 : 128. doi: [10.1186/s13054-016-1294-5]
22. Hertle DN, Dreier JP, Woitzik J, Hartings JA, Bullock R, Okonkwo DO, et al. Effect of analgesics and sedatives on the occurrence of spreading depolarizations accompanying acute brain injury. *Brain.* 2012;135(Pt 8):2390–8. DOI: 10.1093/brain/aws152
23. Himmelseher S, Durieux ME. Revising a dogma: ketamine for patients with neurological injury? *Anesth Analg.* 2005;101:524–34. DOI: 10.1213/01.ANE.0000160585.43587.5B
24. Constantin JM, Momon A, Mantz J, Payen JF et al. Efficacy and safety of sedation with dexmedetomidine in critical care patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Anaesth Crit Care Pain Med.* 2016 Feb;35(1):7-15 ; DOI: 10.1016/j.accpm.2015.06.012
25. Broucqsault-Dedrie C, De Jonckheere J, Jeanne M, Nseir S. Measurement of heart rate variability to assess pain in sedated critically ill patients: a prospective observational study. *PLoS One* 2016; 11: e0147720 . DOI: 10.1371/journal.pone.0147720
26. Chanques G, Tarri T, Ride A, Prades A et al. Analgesia nociception index for the assessment of pain in critically ill patients: a diagnostic accuracy study. *Br J Anaesth* 2017, 119 (4): 812–20. DOI: 10.1093/bja/aex210

**Vu, le Directeur de Thèse**

**Vu, le Doyen  
De la Faculté de Médecine de Tours  
Tours, le**



## **BALRAM Shri Devi**

58 pages - 1 tableau – 2 figures – 8 annexes

### **Résumé :**

**Introduction et objectifs :** La sédation-analgésie occupe une place essentielle en réanimation mais il existe des effets indésirables majeurs, justifiant le concept de sédation minimale. En parallèle, les patients cérébrolésés sont sédatisés afin de lutter contre l'hypertension intracrânienne (HTIC). La gestion pratique de cette sédation-analgésie est méconnue. Les objectifs de cette étude sont de décrire la pratique de la sédation-analgésie des cérébrolésés et d'évaluer la valeur clinique des outils d'évaluation de la sédation-analgésie en neuro-réanimation.

**Matériel et méthode:** L'étude SEDA-BIP-ICU est une étude prospective, multicentrique via l'ANARLF, réalisée le 28 mars 2018 en 2 étapes. Premièrement, via un questionnaire sur les données intrinsèques des réanimations participantes, puis, pour chaque patient cérébrolésés hospitalisé en réanimation, des données démographiques, la gestion des traitements, les scores d'évaluation de sédation-analgésie et le monitoring cérébral ont été colligés.

**Résultats :** 246 patients ont été inclus dans 30 réanimations en France. 70% de ces unités avaient un protocole local de sédation-analgésie. Le « Richmond Agitation Sedation Scale » et le score « Behaviour Pain Scale » étaient utilisés chez respectivement 80% et 92% des patients. Les principaux médicaments utilisés étaient le midazolam (58.1%), le propofol (40.5%) et le sufentanil (67.5%). Les patients sédatisés avec une échelle d'évaluation recevaient significativement moins de midazolam [2.8 µg/kg/min (2.0-4.1) vs 3.7 µg/kg/min (2.3-5.6); p=0.046] et moins de sufentanil [3.8 µg/kg/min (2.2-5.6) vs 5.4 µg/kg/min (3.7-10.2) p=0,037] comparé à ceux sans échelle d'évaluation. Les patients, avec HTIC et échelle d'évaluation de sédation, recevaient également moins de midazolam [3,1µg/kg/min (1,9-4,0) vs 3,8µg/kg/min (2,3-5,6) ; (p=0,04)].

**Conclusion :** Notre étude met en évidence que l'utilisation des échelles de sédation et d'analgésie permet de diminuer significativement les doses de midazolam et sufentanil chez le patient cérébrolésé grave. Ceci est aussi valable pour le midazolam chez le patient avec HTIC.

Mots clés : Analgésie, sédation, réanimation, cérébrolésé grave

### **Jury :**

Président de Jury : M. le Professeur Marc LAFFON  
Directeur de thèse : M. le Docteur POIGNANT Simon  
Membres du Jury : M. le Professeur Francis REMERAND  
M. le Professeur Christophe DESTRIEUX

**Date de soutenance :** 18 janvier 2019.